



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS

SÍNTESIS CATALÍTICA DE CARBOXILACTAMAS Y 7-
FERROCENIL-PIRIDO[2,3-*d*]PIRIMIDINAS UTILIZANDO
COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE HIERRO Y
NÍQUEL.

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

QFB IVONNE ARELLANO JIMÉNEZ



TUTOR: DR. NOÉ ROSAS ESPINOSA 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El presente trabajo de investigación fue realizado en el Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la tutoría del Dr. Noé Rosas Espinosa.

El trabajo de investigación que se presenta para Optar por el Grado de Maestra en Ciencias fue realizado gracias a los apoyos financieros otorgados por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM (DGAPA, Proyecto N° IN-21890) y por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, Proyecto N° 38761-E).

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM.

También se agradece al CONACyT por la beca otorgada durante la realización de los estudios de maestría (Registro No. 191822).

Se agradece al Dr. Pankaj Sharma por sus acertados puntos de vista en la realización del presente proyecto.

CONTENIDO

Resumen.....	i
Compuestos Sintetizados.....	ii
Abreviaturas.....	iii
Introducción	1
Antecedentes.....	3
α -alquilnicetonas	3
γ -carboxilactamas.....	6
Pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas.....	11
Objetivos.....	16
Hipótesis.....	17
Parte Experimental	18
A. Síntesis de γ -carboxilactamas- α,β -insaturadas (I y II)	19
B. Síntesis de ferrocenil- α -alquilnicetonas (1a-1b).....	22
C. Síntesis de 1,3-dimetil-7-ferrocenil-2,4-dioxopirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas 5- sustituidas (2a-2b).....	25
Resultados y Discusión	28
A. γ -carboxilactamas- α,β -insaturadas	28
B. Ferrocenil- α -alquilnicetonas.....	34
C. Pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas	39
Conclusiones	48
Bibliografía.....	49
Anexo.....	50

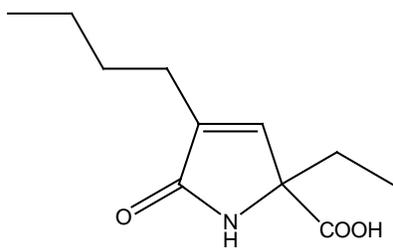
Resumen

En este proyecto de investigación se llevó a cabo la síntesis de γ -carboxilactamas- α,β -insaturadas (**I** y **II**) en medio acuoso, mediante la ciclocarbonilación de α -alquínilcetonas utilizando el sistema $K_4Fe(CN)_6 / KCN / H_2O$ como precursor catalítico. Se conoce que las γ -lactamas son compuestos biológicamente activos puesto que se ha demostrado que tienen actividad citotóxica, antitumoral, antiinflamatoria, herbicida y como inhibidores de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2); por ello la importancia de obtener este tipo de compuestos de una manera fácil y con rendimientos buenos.

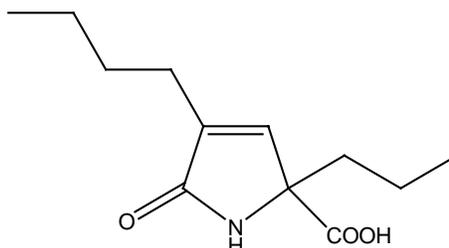
Asimismo, se efectuó la síntesis de 1,3-dimetil-7-ferrocenil-2,4-dioxipirido[2,3-*d*]pirimidinas 5-sustituidas (**2a** y **2b**) mediante una reacción de heterociclización entre el 6-amino-1,3-dimetiluracilo y ferrocenil- α -alquínilcetonas (**1a** y **1b**) en medio acuoso, catalizada por níquel. Análogos de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas han demostrado tener un número importante de actividades biológicas, entre las que destacan: antitumoral, antiinflamatoria, antibacterial, antiviral e inhibidores de las proteínas cinasas, las cuales están involucradas en muchas otras enfermedades que afectan al ser humano.

Cabe señalar que la síntesis de ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas no se encuentra reportada en la literatura química, a pesar de que el ferroceno ha demostrado tener actividad biológica importante.

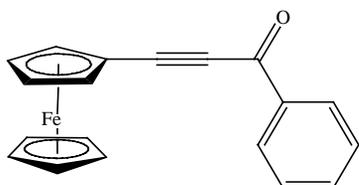
Compuestos Sintetizados



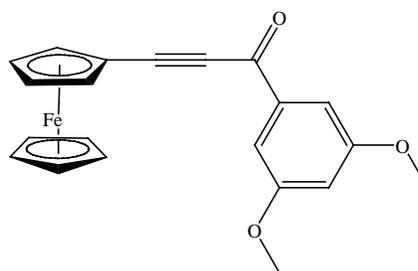
I



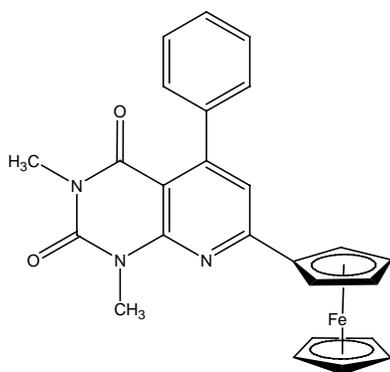
II



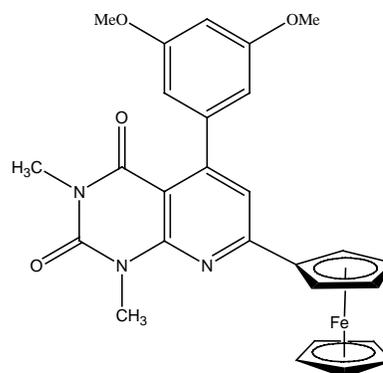
1a



1b



2a



2b

Abreviaturas y Acrónimos

ccf	Cromatografía en capa fina
COX-2	Ciclooxigenasa-2
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DMAP	4-di(metilamino)piridina
DMF	Dimetilformamida
EM	Espectrometría de masas
FAB ⁺	Bombardeo de átomos rápidos
IE ⁺	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
LDA	Diisopropilamida de litio
MO	Microondas
RMN	Resonancia magnética nuclear
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
Å	Amstrongs
δ	Desplazamiento químico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

Introducción

La síntesis orgánica es un área importante en la química enfocada a desarrollar nuevos métodos sencillos y novedosos para la obtención de productos químicos, que sean utilizados dentro de la industria petroquímica, agroquímica o farmacéutica de una manera eficiente y económica.

Dentro del campo farmacéutico actualmente existe un enorme interés por encontrar nuevas sustancias que puedan funcionar como fármacos contra diversas enfermedades que aquejan a los seres humanos. Muchas de dichas sustancias contienen anillos heterocíclicos que ejercen efectos importantes sobre la actividad fisiológica, tal y como ocurre con compuestos bioquímicos y de origen natural.

Así por ejemplo, se conoce que las pirido[2,3-*d*]pirimidinas y las γ -lactamas, compuestos centrales en este proyecto de investigación, tienen actividad biológica importante sobre padecimientos trascendentales. Las pirido[2,3-*d*]pirimidinas han demostrado tener actividad antitumoral, antibacterial, anticonvulsiva, antihipertensiva, antiviral, cardiotónica, hepatoprotectiva, antibronquitis, antiinflamatoria, antialérgica, antifúngica, antiartrítica, insecticida, inhibidores de las proteínas cinasas e inhibidores de la enzima reductasa de dihidrofolato.^[1-9] En tanto que las γ -lactamas tienen actividad citotóxica, antitumoral, antiinflamatoria, herbicida, e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).^[10-16] Las características biológicas de estos compuestos son las responsables de que exista un gran interés por desarrollar nuevas rutas de síntesis más convenientes e interesantes.

Por otra parte, aunque han sido sintetizados numerosos análogos de pirido[2,3-*d*]pirimidinas con diversas actividades biológicas, no existen informes de derivados de ferroceno unidos a este sistema de anillos. Esto es significativo, porque actualmente el ferroceno se usa en el diseño de fármacos como sustituto de grupos fenilo o alquilo, ya que es más lipofílico y su inclusión en un molécula aumenta la permeabilidad de la membrana celular y facilita su biodisponibilidad.^[17]

De hecho, algunos derivados del ferroceno han demostrado que pueden servir como agentes antioxidantes y antineoplásicos,^[18-21] esto, aunado a la actividad demostrada de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas, puede mostrar un efecto sinérgico en las ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas.

En esta tesis se presenta la síntesis de γ -carboxilactamas a partir de α -alquinilcetonas mediante una cianocarbonilación en medio acuoso, utilizando compuestos de hierro como entidades catalíticas, y la síntesis catalítica de 7-ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas obtenidas a partir de una reacción de heterociclización entre 6-amino-1,3-dimetiluracilo y ferrocenil- α -alquinilcetonas utilizando compuestos organometálicos de níquel como precursores catalíticos.

Cabe señalar que las reacciones catalíticas efectuadas en este proyecto de investigación, son de gran interés ya que se obtienen productos importantes en un solo paso de reacción, en condiciones normales de presión y temperatura (en el caso de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas) y en medio acuoso facilitando la extracción de los productos finales.

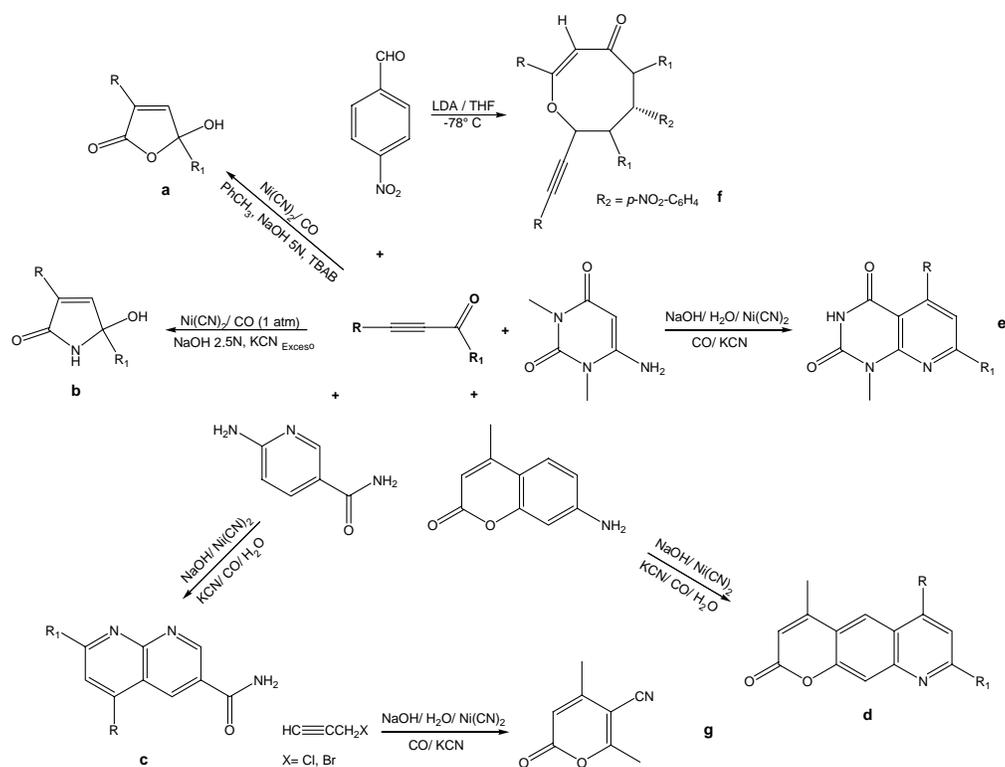
Se pospone para proyectos y colaboraciones posteriores la evaluación biológica de las 7-ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas y de las γ -carboxilactamas obtenidas.

Antecedentes

α -alquinilcetonas

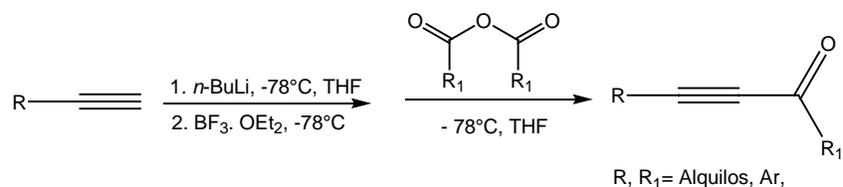
Los alquinos, entre ellos los carbonil- α,β -acetilénicos, son sustratos altamente valiosos en la síntesis de heterocíclicos por su capacidad de presentar adiciones y ciclizaciones. En este sentido, se ha descrito que alquinos con sustituyentes organometálicos, particularmente derivados del ferroceno, son los que han tenido mayor importancia en síntesis orgánica y organometálica.^[22-24]

En nuestro equipo de investigación se ha venido realizando la síntesis de heterociclos altamente funcionalizados mediante reacciones de ciclocarbonilación de sustratos propargílicos^[25] para producir lactonas (**a**),^[26] γ -lactamas (**b**),^[27] naftiridinas (**c**) y quinolinonas (**d**),^[28] piridopirimidinas (**e**),^[29] oxocinonas (**f**),^[30] y pironas (**g**),^[31] a partir de α -alquinilcetonas y haluros propargílicos, como se indica en el Esquema 1.



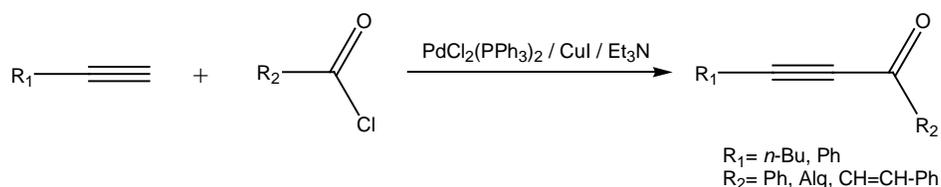
Esquema 1. Obtención de diversos heterociclos a partir de sustratos propargílicos

Para la síntesis de α -alquiniilcetonas existen métodos en los que se utilizan condiciones fuertes de reacción, como el dado a conocer en 1984 por Brown^[24]. La reacción se lleva a cabo entre un alquino, formado por la adición de *n*-BuLi y BF₃·OEt₂, y un anhídrido utilizando THF en atmósfera de nitrógeno y a -78°C (Esquema 2).



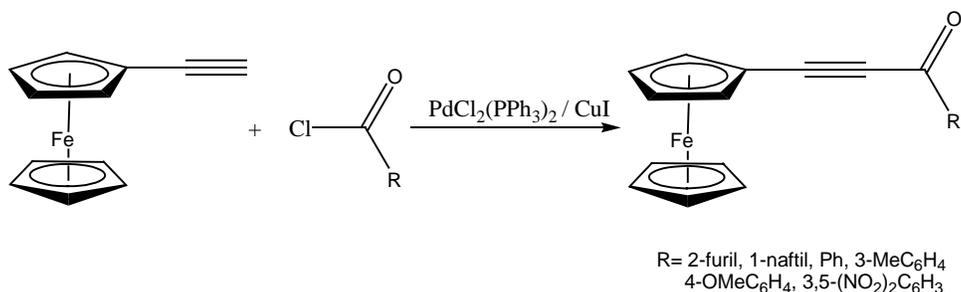
Esquema 2. Obtención de α -alquiniilcetonas a partir de alquinos terminales y anhídridos

Sin embargo, antes, en 1977 Sonogashira y col.^[32] describieron un método más sencillo para la síntesis de α -alquiniilcetonas mediante el acoplamiento entre alquinos terminales y cloruros de acilo en presencia de PdCl₂(PPh₃)₂, CuI y trietilamina, bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente (Esquema 3).



Esquema 3 . Síntesis de α -alquiniilcetonas a partir de alquinos terminales y cloruros de acilo

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con paladio son de las metodologías más utilizadas en síntesis orgánica; de hecho, Juxing^[23] hace una modificación a la síntesis de acoplamiento de Sonogashira, en la cual utilizan etinilferroceno y cloruros de acilo para preparar ferroceniletinil cetonas en presencia de PdCl₂(PPh₃)₂ y CuI en trietilamina, bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de ferrocenil- α -alquinilcetonas por acoplamiento de etinilferroceno y cloruros de acilo

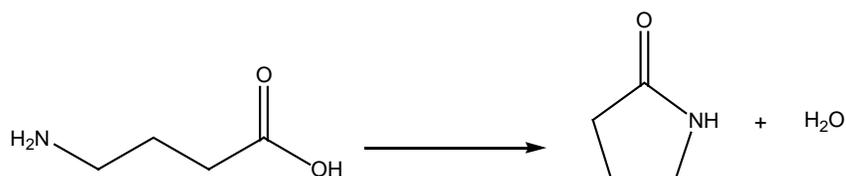
Mediante esta ruta sintética se obtienen las ferrocenil- α -alquinilcetonas utilizadas en la síntesis de las 7-ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas.

Es necesario mencionar que los metallocenos presentan un amplia gama de actividades biológicas. Así que el ferroceno, comparado con otros metallocenos, se ha usado ampliamente en el diseño de fármacos, generalmente como sustituto de grupos fenilo o alquilo, puesto que es más lipofílico y su inclusión en un molécula aumenta la permeabilidad de la membrana, posibilitando la biodisponibilidad del compuesto final.^[17] Además, se conoce que derivados del ferroceno podrían servir como agentes antioxidantes y antineoplásicos;^[18-21] por lo que actualmente existe un gran interés en la preparación de heterociclos sustituidos con ferroceno para usarlos como ligantes funcionalizados con propósitos biológicos.^[33]

γ -carboxilactamas

Los heterociclos que contienen nitrógeno han tenido gran atención en la literatura química, como consecuencia de sus importantes propiedades biológicas y su papel histórico como farmacóforos. Las lactamas son parte de este tipo de heterociclos y son muy importantes ya que su unidad estructural frecuentemente se encuentra en diversos productos naturales, de ahí nuestro interés por sintetizar nuevos compuestos con características químicas prometedoras que puedan influir de manera significativa en su actividad biológica.

Químicamente, las lactamas son amidas cíclicas derivadas de aminoácidos carboxílicos formadas por una condensación intramolecular y la subsiguiente pérdida de agua (Esquema 5).^[34]



Esquema 5. Condensación intramolecular de un aminoácido para formar una γ -lactama saturada

Las lactamas que se presentan en este proyecto de investigación son de tipo α,β -insaturadas (Figura 1).

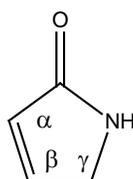


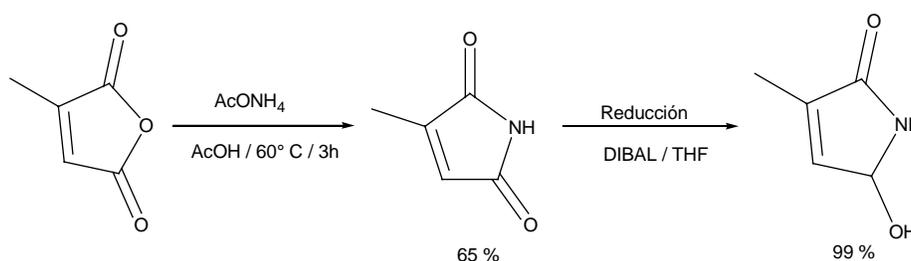
Figura 1. γ -lactama- α,β -insaturada

Las γ -lactamas han demostrado tener actividad citotóxica,^[10] antitumoral,^[11] antiinflamatoria,^[12] antihipertensiva,^[13] herbicida,^[14] y como inhibidoras de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2).^[15] Al respecto, estudios epidemiológicos sugieren que los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden retardar la progresión del padecimiento de Alzheimer y pueden ser usados en el tratamiento quimiopreventivo de poliposis y otros tipos de cáncer.^[16]

Muchas de las rutas sintéticas para obtener heterociclos de cinco miembros se basan en ciclizaciones; una gran variedad de γ -lactamas han sido preparadas a partir de la ciclización de *N*-alil-haloamidas o haloenamidas.^[35] Otros métodos se basan en la introducción del heteroátomo de nitrógeno vía iones cianuro o amonio; sin embargo, muchas de las reacciones ocurren en dos o más etapas lo que las hace poco favorables o convenientes.

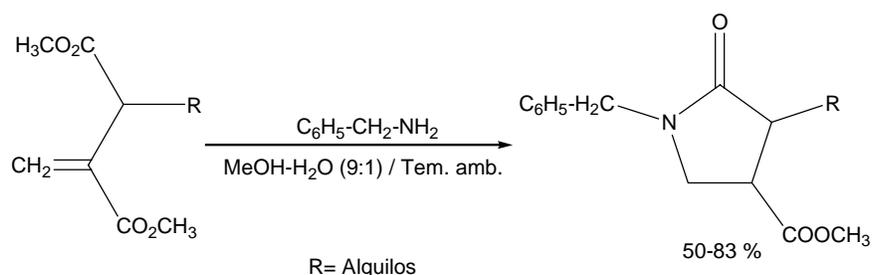
Algunos antecedentes de síntesis de este tipo de compuestos químicos se mencionan a continuación.

Nobuyuki^[36] dio a conocer la síntesis del (*R*)-(-)-5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona, mejor conocido como Jatropham, alcaloide antitumoral que también ha sido aislado de *Jatropha macrohiza*, el cual se obtiene mediante una reducción regioselectiva, con DIBAL, de citraconimida, la cual se prepara a partir de anhídrido citracónico y acetato de amonio (Esquema 6).



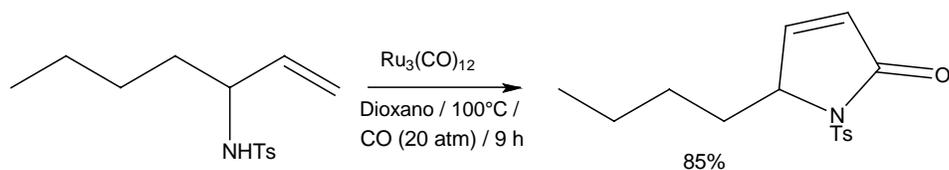
Esquema 6. Síntesis de (*R*)-(-)-5-hidroxi-3-pirrolin-2-ona a partir de citraconimida

Beltaief^[37] describió la síntesis de α -alquil- β -carboxi- γ -lactamas utilizando itaconatos como intermediarios. La reacción se lleva a cabo entre una amina primaria y esteres itacónicos alquilados en la posición tres, en una mezcla MeOH-H₂O (9:1) a temperatura ambiente, dando como resultado productos con buenos rendimientos (Esquema 7).



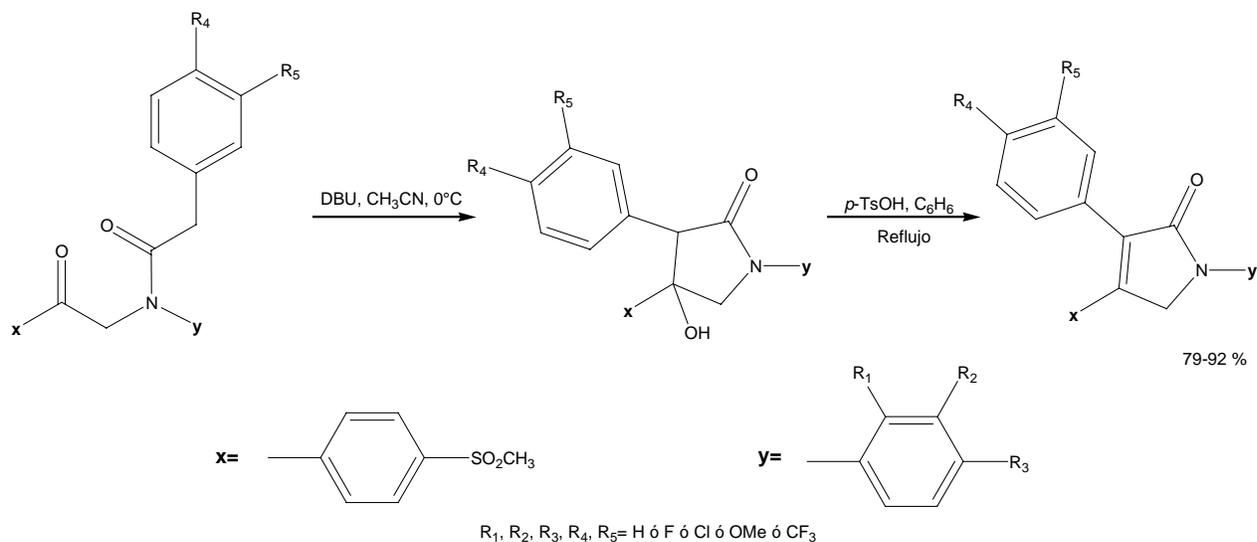
Esquema 7. Síntesis de γ -lactamas a partir de itaconatos

Kang^[38] dio a conocer la ciclocarbonilación de derivados de sulfonamidas α -alénicas catalizada con rutenio. Para la ciclización se usa Ru₃(CO)₁₂, Et₃N como base y dioxano como disolvente, bajo una presión de 20 atm con monóxido de carbono (Esquema 8).



Esquema 8. Carbonilación de sulfonamida α -alénica catalizada por rutenio

Bosch^[15] informó la síntesis de γ -lactamas triarilsustituídas mediante una ciclización tipo aldólica por tratamiento de amidas con DBU y la subsiguiente deshidratación del alcohol de la lactama para dar finalmente γ -lactamas- α,β -insaturadas (Esquema 9).



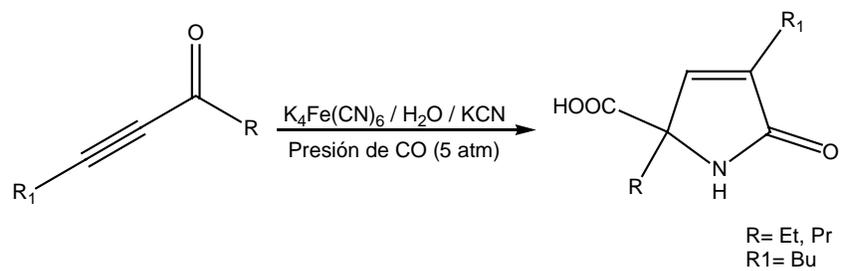
Esquema 9. Síntesis de γ -lactamas- α,β -insaturadas triarilsustituídas

Arzoumanian^[27] dio a conocer la síntesis, catalizada por níquel, de γ -hidroxilactamas a partir de α -alquínilcetonas y un exceso de KCN, en medio acuoso, a presión y temperatura ambiente (Esquema 10).



Esquema 10. Reacción general para la obtención de γ -hidroxilactamas- α,β -insaturadas

En el presente proyecto de investigación, se propone la síntesis de γ -carboxilactamas mediante una reacción de heterociclización de α -alquinilcetonas, utilizando precursores catalíticos de hierro (Esquema 11).



Esquema 11. Reacción general para la obtención de γ -lactamas- α,β -insaturadas

Pirido[2,3-*d*]pirimidinas

Las pirido[2,3-*d*]pirimidinas pertenecen a una familia de compuestos heterocíclicos con nitrógeno, cuya estructura general se muestra en la Figura 2.

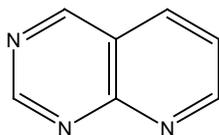


Figura 2. Estructura general de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas

Este tipo de sistema de anillos ha recibido un interés considerable por su amplia gama de actividades biológicas. Análogos de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas han demostrado tener actividad antitumoral, antibacterial, anticonvulsiva, antihipertensiva y antiviral.^[1-3] Además, se ha informado que tienen actividad como inhibidores de las proteínas cinasas (específicamente tirosinas cinasas^[4] y cinasas dependientes de la ciclina^[5-6]) la cuales han sido identificadas como blanco de algunas enfermedades del sistema nervioso central como Alzheimer, sensaciones de dolor, desordenes inflamatorios como la artritis y la psoriasis, enfermedad pulmonar crónica obstructiva, enfermedades de los huesos como la osteoporosis, cáncer, aterosclerosis, trombosis, desordenes metabólicos como la diabetes, desordenes proliferativos de vasos sanguíneos como la angiogenesis, enfermedades autoinmunes y rechazo a transplantes y enfermedades infecciosas (virales y por hongos).^[7]

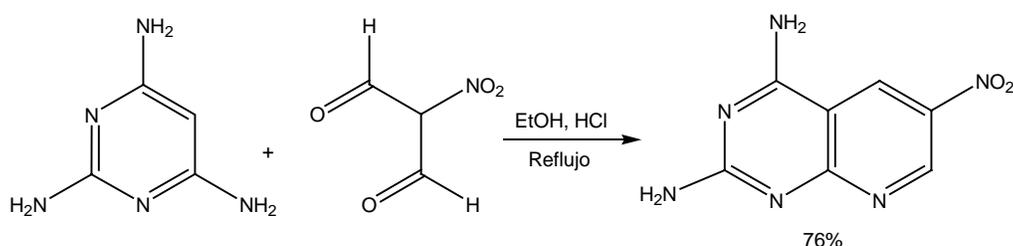
También se han reportado análogos de pirido[2,3-*d*]pirimidinas como inhibidores de la enzima dihidrofolato reductasa en *Toxoplasma gondii* y *Pneumocystis carinii*, parásitos que causan infecciones mortales en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).^[8-9]

Sin embargo, hasta ahora no se han dado a conocer análogos de pirido [2,3-*d*]pirimidinas sustituidas con ferroceno, cuyos derivados, también han demostrado tener actividad biológica importante.^[18-21]

La síntesis de este sistema de anillos está bien documentada; generalmente, los métodos sintéticos dependen de ciclocondensaciones mediante el uso de uracilos ó de intermediarios de pirimidinas y piridinas.

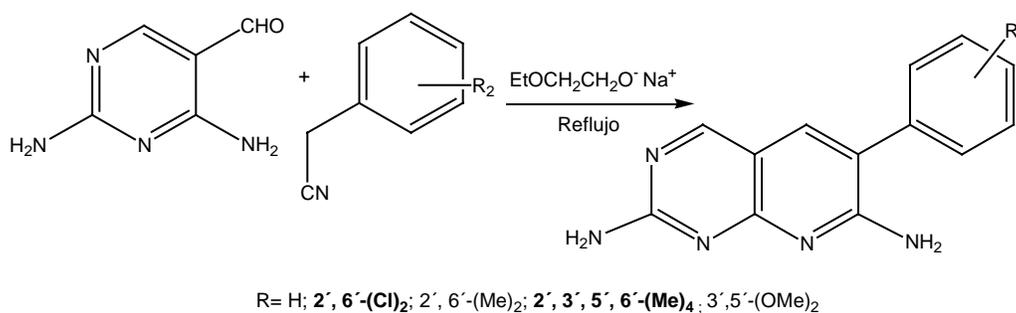
Algunos de los métodos de preparación informados por otros investigadores se presentan a continuación.

Gangjee^[9] describió la condensación de nitromalonaldehído y 2,4,6-triamino pirimidina en etanol absoluto para obtener 2,4-diamino-6-nitropirido[2,3-*d*]pirimidina (Esquema 12).



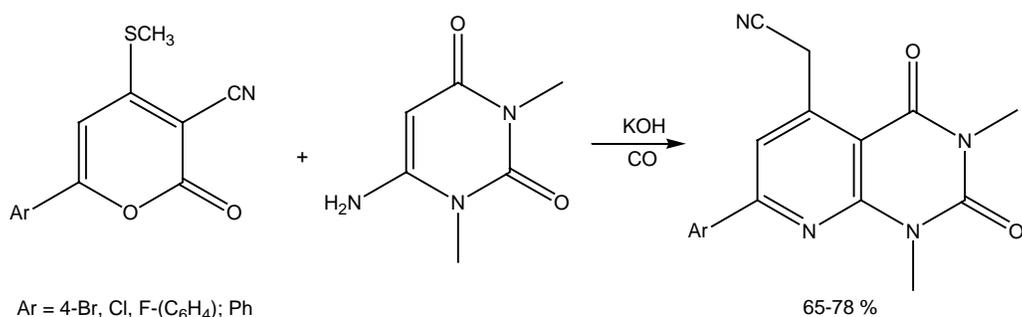
Esquema 12. Obtención de 2,4-diamino-6-nitropirido[2,3-*d*]pirimidina

Hamby^[4] dio a conocer la síntesis de piridopirimidinas mediante la condensación de un aldehído con un arilacetónitrilo bajo condiciones básicas (Esquema13).



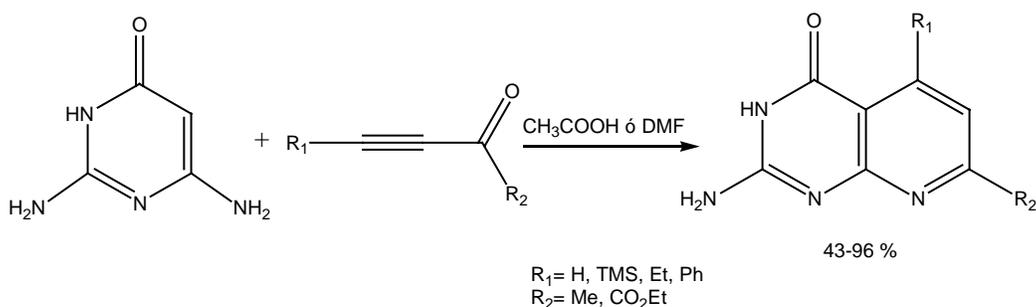
Esquema 13. Obtención de derivados de 2,7-diamino-6-arilpirido[2,3-*d*]pirimidina

Srivastava^[39] describió la síntesis de piridopirimidinas, mediante una catálisis básica con KOH, a partir de 6-aryl-3-ciano-4-tiometil-2*H*-piran-2-ona y 6-amino-1,3-dimetiluracilo en DMF anhidro por 48 horas a temperatura ambiente (Esquema 14).



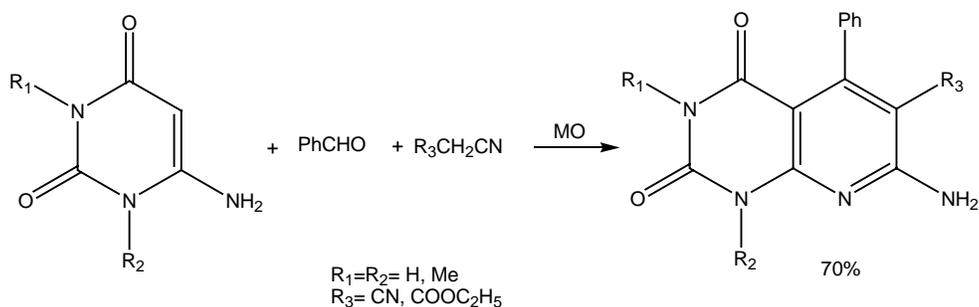
Esquema 14. Reacción entre 6-aryl-3-ciano-4-tiometil-2*H*-piran-2-ona y 6-amino-1,3-dimetiluracilo

Bagley^[40] dio a conocer la síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas a partir de 2,6-diaminopirimidin-4-ona y alquinoas en ácido acético ó *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente o a 60 °C (Esquema 15).



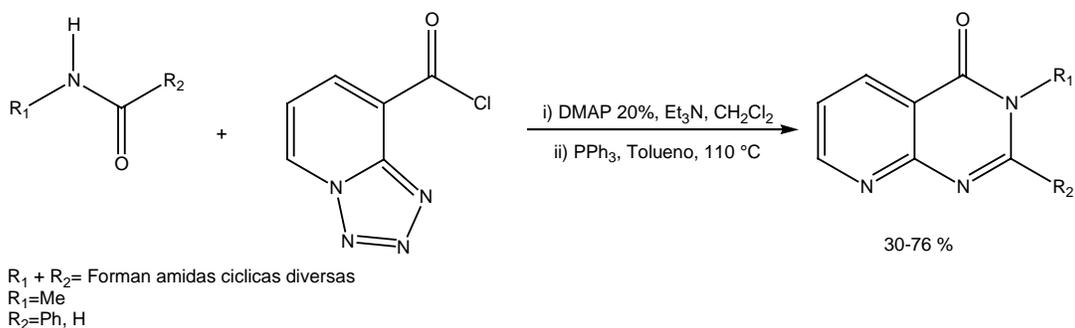
Esquema 15. Reacción entre 2,6-diaminopirimidin-4-ona y alquinoas

Devi^[41] dio a conocer la síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas mediante una ciclocondensación en un solo paso, haciendo reaccionar 6-aminouracilos con benzaldehído y alquil-nitrilos (1:1:1) bajo una irradiación de microondas al 60 % (respecto a la potencia del reactor utilizado) a 80 °C (Esquema 16).



Esquema 16. Reacción entre 6-aminouracilos, benzaldehído y alquil-nitrilos

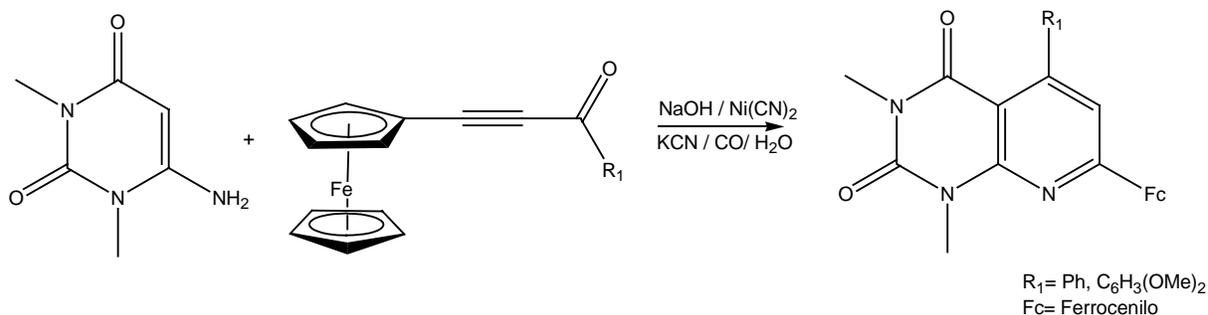
Chan y Faul^[42] reportó el acoplamiento, en dos etapas, de amidas con cloruro de 8-carbonil-tetrazol[1,5-*a*]piridina para obtener pirido[2,3-*d*]pirimidinas con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 17).



Esquema 17. Ciclización de tetrazol[1,5-*a*]piridina con amidas para obtener pirido [2,3-*d*]pirimidinas

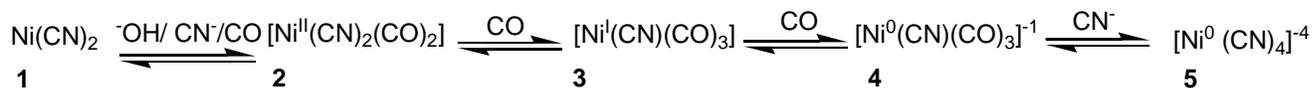
Nuestro equipo de trabajo también ha llevado a cabo la síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas, mediante la ciclocondensación catalítica^[29] y no catalítica^[43] entre α -alquilcetonas y 6-amino-1,3-dimetiluracilo en un medio acuoso y en condiciones suaves de reacción.

La propuesta de síntesis en el presente proyecto de investigación, involucra la reacción entre 6-amino-1,3-dimetiluracilo y ferrocenil- α -alquilcetonas en un sistema catalítico acuoso de Ni(0) para obtener 1,3-dimetil-7-ferrocenil-2,4-dioxopirido[2,3-*d*]pirimidinas 5-sustituidas (Esquema 18).



Esquema 18. Obtención de 1,3-dimetil-7-ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-diona-5-sustituidas

La especie catalíticamente activa es el ión cianoniquelato, $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{-4}$, el cual se forma *in situ* en un sistema acuoso formado por $\text{Ni}(\text{CN})_2$, NaOH , CO y KCN a presión atmosférica y temperatura ambiente. El precursor catalítico de níquel que se forma por una serie de reacciones indicadas en el Esquema 19, ha sido plenamente identificado por nuestro grupo de trabajo.^[44]



Esquema 19. Formación de la especie catalítica activa

Objetivos

Objetivo General

Sintetizar por métodos catalíticos homogéneos, γ -carboxilactamas y 1,3-dimetil-7-ferrocenil-2,4-dioxopirido[2,3-*d*]pirimidinas 5-sustituidas, con posible actividad biológica, a partir de α -alquinilcetonas y ferrocenil- α -alquinilcetonas, respectivamente.

Objetivos Particulares

- Sintetizar γ -carboxilactamas- α,β -insaturadas, en medio acuoso, mediante una reacción de ciclocarbonilación de α -alquinilcetonas utilizando complejos de hierro como precursores catalíticos.
- Sintetizar mediante una reacción de acoplamiento tipo Sonogashira entre etinilferroceno y cloruros de acilo, ferrocenil- α -alquinilcetonas que sirvan como precursores para la obtención de piridopirimidinas.
- Sintetizar en condiciones suaves de reacción, presión atmosférica y temperatura ambiente, 1,3-dimetil-7-ferrocenil-2,4-dioxopirido[2,3-*d*]pirimidinas 5-sustituidas utilizando un sistema catalítico acuoso de níquel.

Hipótesis

1.- Si se hacen reaccionar α -alquinilcetonas en un medio acuoso compuesto de $K_4Fe(CN)_6$, iones cianuro y CO se producirán γ -carboxilactamas- α,β -insaturadas en un solo paso de reacción.

2.- La reacción entre 6-amino-1,3-dimetiluracilo y ferrocenil- α -alquinilcetonas, en un sistema catalítico acuoso de níquel, producirá en un solo paso de reacción, nuevas 2,4-dioxopirido[2,3-*d*]pirimidinas sustituidas con un grupo ferrocenilo, cuya presencia puede influir considerablemente en su actividad biológica.

Parte Experimental

Aspectos Generales de las Técnicas de Identificación

Los puntos de fusión (no corregidos) se tomaron en un equipo de punto de fusión ESEVE.

Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo Jeol JMS-AX505HA mediante la técnica de impacto electrónico (potencial de ionización de 70eV) o FAB⁺.

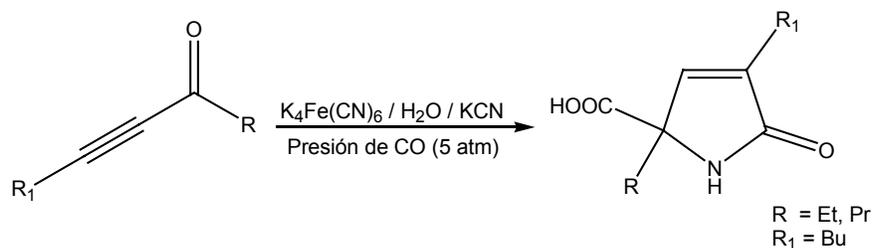
Los espectros en el Infrarrojo se realizaron en un equipo Nicolet FT 5SX, Nicolet Magna FX 750 ó Perkin-Elmer 283B empleando pastillas de KBr.

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se adquirieron en un equipo Jeol Eclipse LA300 a 300 y 75 MHz, respectivamente, empleando CDCl₃ como disolvente y TMS como estándar interno a 25 °C. Los desplazamientos químicos δ de las señales se dan en ppm y la multiplicidad se indica por las abreviaturas *s*, *d*, *t*, *c*, *q*, *sex* y *m*, que corresponde a simple, doble, triple, cuádruple, quintuple, séxtuple y múltiple, respectivamente. Para las ferrocenil- α -alquinilcetonas y las 7-ferrocenil-2,4-dioxopirido[2,3-*d*]pirimidinas 5-sustituidas, se obtuvieron los espectros de COSY y HETCOR para ayudar a la asignación de señales.

Las estructuras químicas de los compuestos obtenidos fueron confirmadas por difracción de rayos X de monocristal, a excepción de II y 1b de los que no se obtuvieron cristales adecuados para el análisis. Se utilizó un difractómetro Bruker Smart Apex CCD y los parámetros cristalográficos de cada una de las determinaciones se presentan en el anexo XIII.

A. Síntesis de γ -carboxilactamas- α,β -insaturadas (I y II)

La síntesis de γ -carboxilactamas- α,β -insaturadas se lleva a cabo a partir de α -alquinilcetonas, previamente sintetizadas en nuestro laboratorio conforme a lo establecido por Brown.^[24] El esquema general de la reacción es el siguiente:



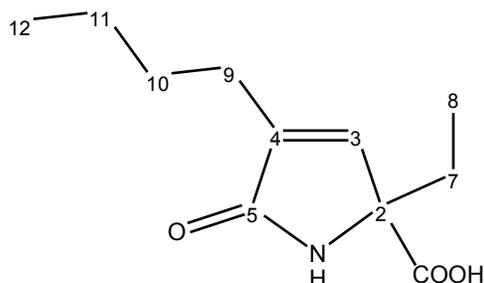
Esquema 20. Reacción general para la síntesis de γ -carboxilactamas- α,β -insaturadas

1.- Metodología General

En un matraz bola con entrada lateral para gas, se agregan 0.5 mmoles de $K_4Fe(CN)_6$, 50 mL de agua destilada y 15 mmoles de KCN. Esta solución se satura con CO (5 mL/min) y se mantiene en agitación por dos horas. Posteriormente dicha solución y 10 mmoles de la correspondiente α -alquinilcetona se pasan a un reactor Parr de 100 mL con agitación, manómetro y control de temperatura automática. La presión de CO se lleva a 5 atmósferas y la temperatura se mantiene a 60 °C. Después de transcurrido el tiempo de reacción (3 horas), se deja enfriar el reactor hasta temperatura ambiente y se despresuriza. Posteriormente el producto se extrae con acetato de etilo, se seca con Na_2SO_4 y se concentra en un rotaevaporador. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna con una mezcla de elución 60:40 (acetato de etilo:hexano) y se recrystaliza en un sistema acetato de etilo-hexano. Los productos obtenidos fueron caracterizados por RMN (1H y ^{13}C), IR y EM. En el caso del producto I, su estructura molecular se confirmó por difracción de rayos X, al obtener un monocristal recrystalizado a partir de cloroformo/hexano.

A continuación se presentan las características espectroscópicas de los productos obtenidos (I y II).

(I) Ácido 4-butil-5-oxo-2-etil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico



El producto I ($C_{11}H_{17}NO_3$, PM: 211 g/mol) se obtuvo como cristales blancos con un rendimiento del 75% y un punto de fusión de 85-86 °C.

Espectrometría de Masas (IE): m/z (%)=211 (< 5), 193 (80), 166 (100) Anexo I

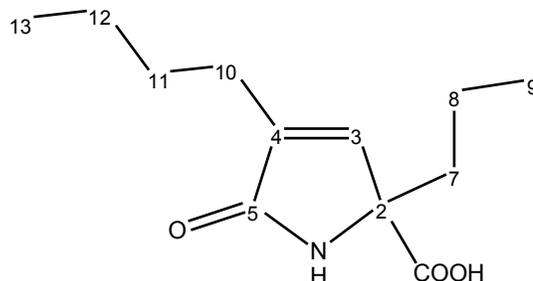
Infrarrojo: 3521 (NH), 3406 (OH), 1691 (C=O) Anexo I

Resonancia magnética nuclear: Ver Tabla 1 y Anexo II

Tabla 1. Desplazamientos de RMN 1H y ^{13}C en ppm

1H	^{13}C
0.87-0.90 (<i>m</i> , 6H, $CH_3(CH_2)_2CH_2$ y CH_3CH_2CCOOH)	8.5 ($CH_3(CH_2)_2CH_2$)
1.29 (<i>sex</i> , 2H, $J=7$ Hz, $CH_3CH_2(CH_2)_2$)	13.9 (CH_3CH_2CCOOH)
1.44 (<i>q</i> , 2H, $J=6$ Hz, $CH_3CH_2CH_2CH_2$)	22.4 ($CH_3CH_2CH_2CH_2$)
1.80 (<i>c</i> , 2H, $J=7$ Hz, CH_3CH_2CCOOH)	24.8 ($CH_3CH_2CH_2CH_2$)
2.19 (<i>c</i> , 2H, $J=2$ Hz, $CH_3(CH_2)_2CH_2$)	28.9 ($CH_3(CH_2)_2CH_2$)
6.67 (<i>s</i> , 1H, C=CH)	29.6 (CH_3CH_2CCOOH)
8.28 (<i>s</i> , 1H, NH)	70.6 (NCCOOH)
10.45 (<i>s</i> , 1H, COOH)	138.8 (C=C)
	143.8 (C=C)
	173.4 (C=O)
	175.6 (COOH)

(II) **Ácido 4-butil-5-oxo-2-propil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico**



El producto **II** (C₁₂H₁₉NO₃, PM: 225 g/mol) se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 69% y un punto de fusión de 120 °C.

Espectrometría de Masas (IE): m/z (%)=225 (< 5), 207 (70), 180 (100). Anexo III

Infrarrojo: 3293 (NH), 2961 (OH), 1686 (C=O). Anexo III

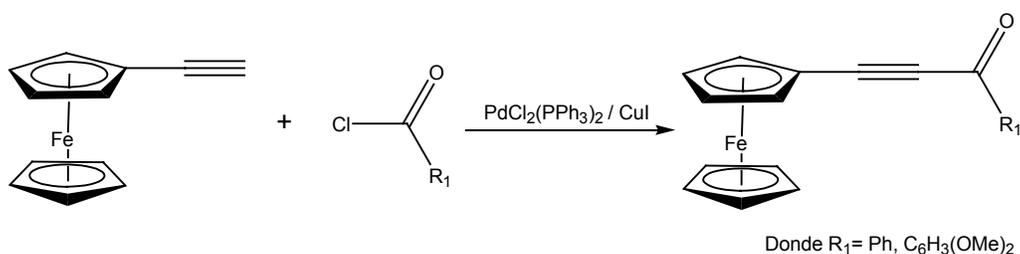
Resonancia Magnética Nuclear: Ver Tabla 2 y Anexo IV

Tabla 2. Desplazamientos de RMN ¹H y ¹³C en ppm

¹ H	¹³ C
0.87-0.90 (<i>m</i> , 6H, CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂ y CH ₃ (CH ₂) ₂ CCOOH)	13.9 (CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂)
1.26-1.32 (<i>m</i> , 4H, CH ₃ CH ₂ (CH ₂) ₂ y CH ₃ CH ₂ CH ₂ CCOOH)	14.1 (CH ₃ CH ₂ CH ₂ CCOOH)
1.42 (<i>q</i> , 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂)	17.7 (CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂)
1.82 (<i>t</i> , 2H, <i>J</i> =7 Hz, CH ₃ CH ₂ CH ₂ CCOOH)	22.4 (CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂)
2.16 (<i>t</i> , 2H, <i>J</i> =7 Hz, CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂)	24.8 (CH ₃ CH ₂ CH ₂ CCOOH)
6.68 (<i>s</i> , 1H, C= CH)	29.6 (CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂)
8.26 (<i>s</i> , 1H, NH)	37.9 (CH ₃ CH ₂ CH ₂ CCOOH)
11.00 (<i>s</i> , 1H, COOH)	70.3 (N CCOOH)
	138.5 (C=C)
	144.3 (C=C)
	173.5 (C=O)
	175.4 (COOH)

B. Síntesis de ferrocenil- α -alquiniilcetonas (1a-1b)

Para obtener las piridopirimidinas, primero se lleva a cabo la síntesis de ferrocenil- α -alquiniilcetonas mediante una sencilla modificación del método utilizado por Yin Juxing,^[23] el cual consiste en una reacción de acoplamiento entre etinilferroceno y el correspondiente cloruro de acilo, empleando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y CuI como sistema catalizador, trietilamina como disolvente y atmósfera inerte de N_2 . El esquema de reacción es el siguiente:



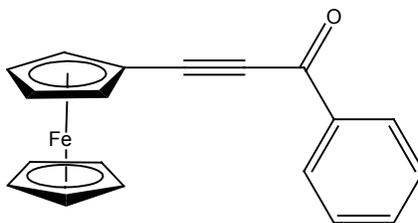
Esquema 21. Reacción general para la síntesis de ferrocenil- α -alquiniilcetonas

1. Metodología General

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI , etinilferroceno y los derivados de cloruros de acilo fueron obtenidos comercialmente de Sigma-Aldrich. El N_2 también se obtuvo comercialmente de INFRA. El experimento se desarrolló de la siguiente manera: En un matraz bola con entrada lateral para gas, se agregan 10 mmoles de etinilferroceno, 20 mL de trietilamina, 20 mg de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y 20 mg de CuI , en atmósfera de N_2 . Se mantiene en agitación por 20 min y después se agregan 10 mmoles del correspondiente cloruro de acilo, se mantiene la agitación y se sigue por ccf. Al final de la reacción, se agrega HCl diluido hasta neutralizar la trietilamina. El producto se extrae con acetato de etilo, se seca con Na_2SO_4 y después se evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna con una mezcla de elución de hexano:acetato de etilo (90:10) y se identifica por técnicas espectroscópicas. El producto **1a** se recristaliza a partir de acetato de etilo/hexano y se obtiene un monocristal para su estudio de difracción de rayos X.

A continuación se presentan las características espectroscópicas de los productos obtenidos (1a y 1b).

(1a) 3-ferrocenil-1-fenil-2-propinona



El producto **1a** (C₁₉H₁₄FeO, PM: 313.85 g/mol) se obtuvo como cristales rojos, con un rendimiento del 60% y un punto de fusión de 69-70 °C.

Espectrometría de Masas (IE): m/z (%)= 314 (100), 105 (24), 77 (19). Anexo V

Infrarrojo: 2179 (C≡C), 1624 (C=O). Anexo V

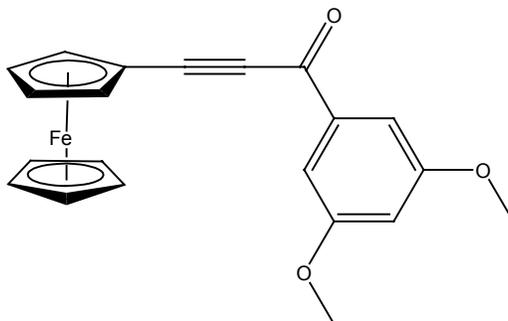
Resonancia Magnética Nuclear: Ver Tabla 3 y Anexo VI

Tabla 3. Desplazamientos de ¹H y ¹³C en ppm

¹ H	¹³ C
4.27 (s, 5H, anillo cp)	60.4 (C anillo cp)
4.41 (s, 2H, anillo cp)	70.6 (C anillo cp)
4.68 (s, 2H anillo cp)	70.9 (C anillo cp)
7.61 (t, 1H, C ₆ H ₅)	73.2 (C anillo cp)
7.50 (t, 2H, C ₆ H ₅)	85.6 (C≡C)
8.19 (d, 2H, C ₆ H ₅)	96.7 (C≡C)
	128.6 (C de C ₆ H ₅)
	129.5 (C de C ₆ H ₅)
	133.8 (C de C ₆ H ₅)
	137.3 (C de C ₆ H ₅)

177.7 (C=O)

(1b) 3-ferrocenil-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-propinona



El producto **1b** (C₂₁H₁₈FeO₃, PM: 373.85 g/mol) se obtuvo como cristales anaranjados-rojizos con un rendimiento del 60% y un punto de fusión de 93 °C.

EM (FAB⁺): m/z (%)= 374 (77), 375 (44), 136 y 154 (100). Anexo VII

IR: 2195 (C≡C), 1634 (C=O). Anexo VII

Resonancia Magnética Nuclear: Ver Tabla 4 y Anexo VIII

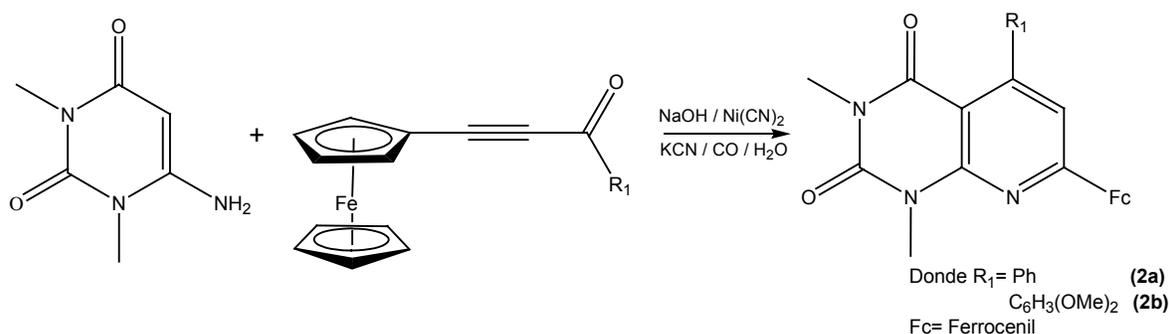
Tabla 4. Desplazamientos de ¹H y ¹³C en ppm

¹ H	¹³ C
3.87 (s, 6H, OCH ₃)	55.7 (OCH ₃)
4.28 (s, 5H, anillo cp)	60.3 (C anillo cp)
4.42 (s, 2H, anillo cp)	70.5 (C anillo cp)
4.67 (s, 2H, anillo cp)	70.9 (C anillo cp)
6.70 (s, 1H, C ₆ H ₅)	73.2 (C anillo cp)
7.34 (s, 2H, C ₆ H ₅)	85.6 (C≡C)
	C)
	96.5 (C≡C)
	C)
	106.3 (C de C ₆ H ₅)
	107.2 (C de C ₆ H ₅)

139.3 (C de C₆H₅)
160.9 (C de C₆H₅)
177.2 (C=O)

C. Síntesis de 1,3-dimetil-7-ferrocenil-2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidinas 5-sustituidas (2a-2b)

La reacción de ferrocenil- α -alquinilcetonas con 6-amino-1,3-dimetiluracilo para dar la correspondiente pirido[2,3-d]pirimidina se lleva a cabo en medio acuoso conforme a lo informado por Rosas.^[29] El esquema de la reacción es el siguiente:



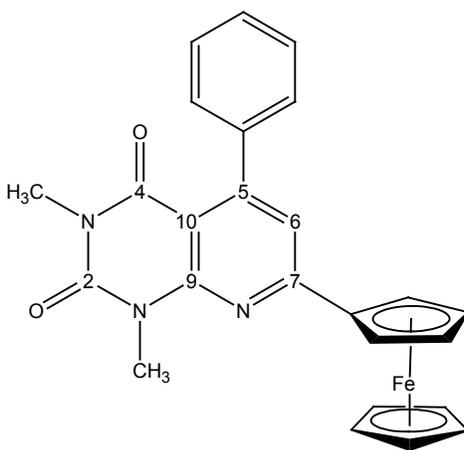
Esquema 22. Reacción general para la obtención de pirido[2,3-d]pirimidinas

2. Metodología General

Los reactivos se obtienen de Aldrich y Alfa-Aesar. En un matraz bola con entrada lateral de gas, se agregan 15 mL de una solución de NaOH 5M, se desgasifica y se satura con CO bajo presión atmosférica por 30 min. A dicha solución se le agregan 0.4 mmoles de Ni(CN)₂·4H₂O y se agita a temperatura ambiente por 20 h con barboteo bajo y constante de CO, teniendo al final, una solución color amarillo pálido. Entonces se le agregan 3 mmoles de KCN, la solución se torna color anaranjado y se agita por 30 min más. Pasado el tiempo, se agregan 2 mmoles de la correspondiente ferrocenil- α -alquinilcetona y 2 mmoles de 6-amino-1,3-dimetil uracilo. Se continua la agitación y se sigue la reacción por ccf, al final de ésta se agrega HCl diluido hasta neutralizar la reacción. Posteriormente el producto se

extrae con acetato de etilo, se seca con Na_2SO_4 , se concentra en un evaporador rotatorio y el residuo se aplica en una columna cromatográfica eluyendo con una mezcla 90:10 (hexano:acetato de etilo). Los productos puros se identifican por técnicas espectroscópicas y se confirma su estructura por difracción de rayos X mediante la obtención de monocristales a partir de acetato de etilo/hexano. A continuación se presentan las características espectroscópicas de los productos obtenidos (2a y 2b).

(2a) 7-ferrocenil-1,3-dimetil-5-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona



El producto **2a** ($\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FeN}_3\text{O}_2$, PM: 451 g/mol) se obtuvo como cristales rojos con un rendimiento del 51% y un punto de fusión de 210 °C con descomposición.

EM (IE): m/z (%)= 451 (100), 386 (81). Anexo IX

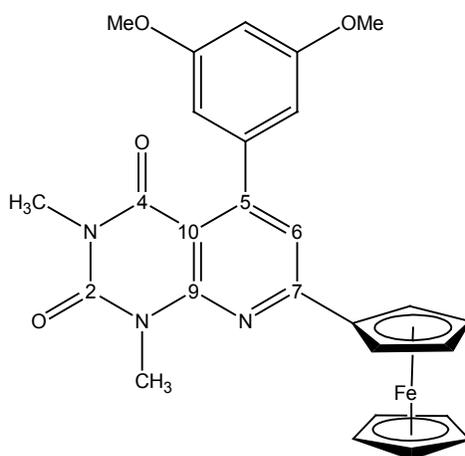
IR (cm^{-1}): 1703, 1658 (C=O), 1589 (C=C), 1548 (C=N). Anexo IX

Resonancia Magnética Nuclear: Ver Tabla 5 y Anexo X

Tabla 5. Desplazamientos de ^1H y ^{13}C en ppm

^1H	^{13}C	^{13}C
3.36 (s, 3H, CH_3N)	28.4 (NCH_3)	127.9 (C de C_6H_5)
3.81 (s, 3H, CH_3N)	30.1 (NCH_3)	128.1 (C de C_6H_5)
4.11 (s, 5H, anillo cp)	68.6 (C anillo cp)	129.2 ($\text{C}5$)
4.56 (s, 2H, anillo cp)	70.3 (C anillo cp)	130.6 ($\text{C}7$)
5.04 (s, 2H, anillo cp)	71.6 (C anillo cp)	137.6 ($\text{C}2$)
7.02 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$)	118.1 ($\text{C}9$)	152.1 ($\text{C}4$)
7.34 (m, 2H, C_6H_5)	120.2 ($\text{C}6$)	160.9 ($\text{C}10$)
7.46 (d, 3H, C_6H_5)	127.6 (C de C_6H_5)	

(2b) 7-ferrocenil-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona



El producto **2b** ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FeN}_3\text{O}_4$, PM: 511 g/mol) se obtuvo como cristales rojos con un rendimiento del 56% y un punto de fusión de 207-208 °C.

EM (IE): m/z (%)= 511 (100), 446 (85). Anexo XI

IR (cm^{-1}): 1705, 1659 (C=O), 1589 (C=C), 1589 (C=N). Anexo XI

Resonancia Magnética Nuclear: Ver Tabla 6 y Anexo XII

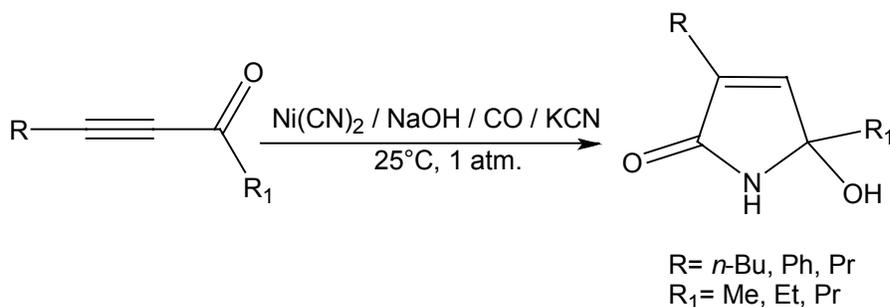
Tabla 6. Desplazamientos de ^1H y ^{13}C en ppm

^1H	^{13}C	^{13}C
3.40 (s, 3H, CH_3N)	28.6 (NCH_3)	120.6 (C6)
3.82 (s, 3H, CH_3N)	30.3 (NCH_3)	139.7 (C del C_6H_3)
3.91 (s, 6H, OCH_3)	55.6 (OCH_3)	151.6 (C5)
4.22 (s, 5H, anillo cp)	69.2 (C de anillo cp)	151.8 (C7)
4.52 (s, 2H, anillo cp)	70.5 (C de anillo cp)	154.5 (C2)
4.76 (s, 2H, anillo cp)	72.6 (C de anillo cp)	157.4 (C del C_6H_3)
6.63 (s, 1H, del anillo C_6H_3)	84.5 (C del C_6H_3)	161.4 (C4)
7.31 (s, 2H, del anillo C_6H_3)	102.3 (C del C_6H_3)	
8.10 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$)	105.5 (C9)	

Resultados y Discusión

A. γ -carboxilactamas- α,β -insaturadas

En el año 1997 nuestro grupo de investigación dio a conocer un método sencillo y eficaz para la obtención de γ -hidroxilactamas a partir de α -alquinilcetonas, utilizando un sistema catalítico monofásico acuoso formado por $\text{Ni}(\text{CN})_2$, NaOH , KCN y CO en condiciones suaves de reacción (temperatura ambiente y presión atmosférica) como se ilustra en el Esquema 23.^[27]

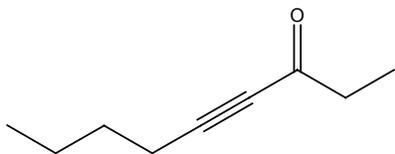
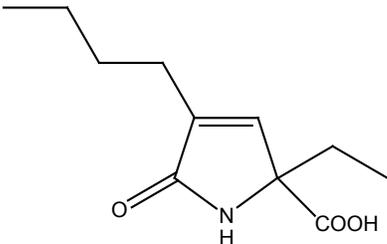
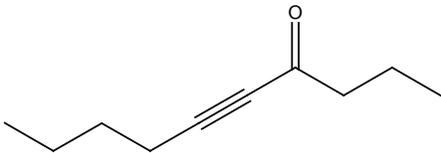
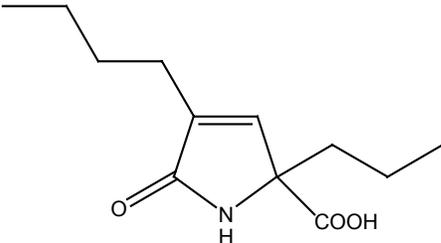


Esquema 23. Obtención de hidroxilactamas a partir de α -alquinilcetonas utilizando níquel como precursor catalítico.

Lo novedoso de este proceso catalítico dio como resultado la generación de una patente (Patente número 98-8575),^[45] por lo que se hizo necesario utilizar condiciones aún más suaves, reactivos baratos y de fácil adquisición, por ello, se cambió el precursor catalítico de níquel, por uno de hierro, eliminando así el uso de NaOH utilizando solamente H_2O como medio homogéneo.

Al utilizar el nuevo sistema catalítico formado por $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$, KCN , H_2O y CO , se obtuvieron γ -carboxilactamas con buenos rendimientos (Tabla 7). La reacción se efectúa en un solo paso, en tiempos cortos y con sustratos propargílicos muy reactivos, a diferencia de los métodos expuestos anteriormente donde las reacciones se llevan en varias etapas,^[15,36] con dos o más componentes,^[37] o se utilizan catalizadores caros y tiempos de reacción mayores^[38] a los de la síntesis propuesta en este proyecto.

Tabla 7. γ -carboxilactamas obtenidas a partir de α -alquiniacetona.^a

α -alquiniacetona	γ -carboxilactama	Tiempo de reacción	Rendimiento
	 (I)	3 h	75 %
	 (II)	3 h	69 %

^a Condiciones de reacción: Alquiniacetona (10 mmoles), H₂O (50 mL), K₄Fe(CN)₆ (0.5 mmoles), Presión de CO (5 atm), Temperatura (60 °C).

(I) Ácido 4-butil-5-oxo-2-etil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxílico.

(II) Ácido 4-butil-5-oxo-2-propil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxílico.

Los compuestos obtenidos fueron identificados utilizando espectrometría de masas por la técnica de impacto electrónico. Se observaron los iones moleculares en 211 m/z y 225 m/z, que corresponden a los pesos moleculares de los compuestos I y II, respectivamente. Se observó también el fragmento 193 m/z debido a la pérdida de agua por la presencia del grupo hidroxilo del carboxilo, que también se observa en el compuesto II con el fragmento 207 m/z. La pérdida del grupo carboxilo se indica con los fragmentos más abundantes en 166 m/z y 180 m/z, respectivamente para los compuestos I y II.

En RMN, se identificaron los productos con ^1H , debido a que se observa la señal del protón de la α,β -insaturación de la γ -lactama en 6.6 ppm, y la señal del protón unido al nitrógeno en 8.2 ppm, corroborando la heterociclización; además se comprueba la formación del grupo carboxilo debido a la presencia de un protón muy desprotegido en campos más bajos con un desplazamiento entre 10-11 ppm. Asimismo, en ^{13}C se encuentran desplazamientos en 138-144 ppm correspondientes a los carbonos de doble enlace de la α,β -insaturación de la γ -lactama. Desplazamiento en 173 ppm correspondiente al carbonilo de la lactama, y en 175 correspondiente al carbonilo del ácido carboxílico.

Los datos de infrarrojo confirman la interpretación que se da del estudio de RMN de protón y carbono 13, ya que podemos corroborar que se llevó a cabo la ciclocarbonilación, mediante la presencia de la banda de vibración del enlace N—H en $3293\text{-}3520\text{ cm}^{-1}$, del grupo carbonilo en $1685\text{-}1691\text{ cm}^{-1}$ y la banda correspondiente a la vibración OH del grupo carboxilo en $2960\text{-}3405\text{ cm}^{-1}$.

La estructura de las γ -carboxilactamas, producto **I**, queda perfectamente definida por difracción de rayos X (Figura 3). El Anexo XIII muestra los parámetros cristalográficos del análisis estructural.

El compuesto se presenta en forma dimérica y por la influencia del grupo carboxílico existen interacciones intermoleculares por puente de hidrógeno que se pueden observar perfectamente en la celda unitaria (Figura 4).

En la tabla 8 se muestran distancias y ángulos de enlace más representativos de la molécula. Se puede observar que existe desorden en la molécula, pero los ángulos y distancias de enlace de las dos estructuras generadas, son similares.

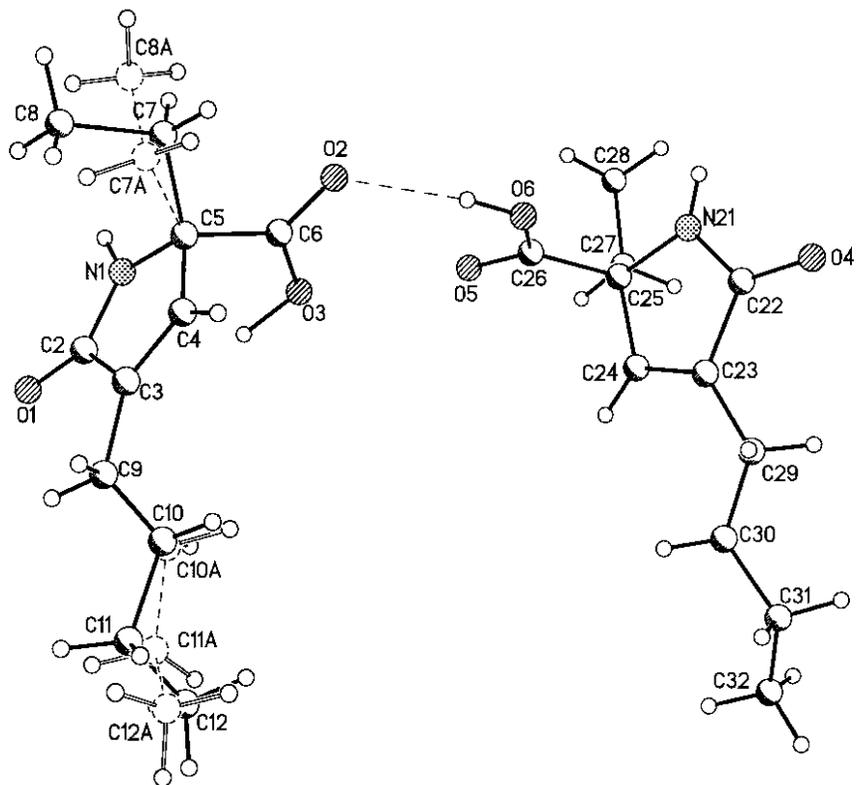


Figura 3. Estructura molecular del Ácido 4-butil-5-oxo-2-etil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxílico.

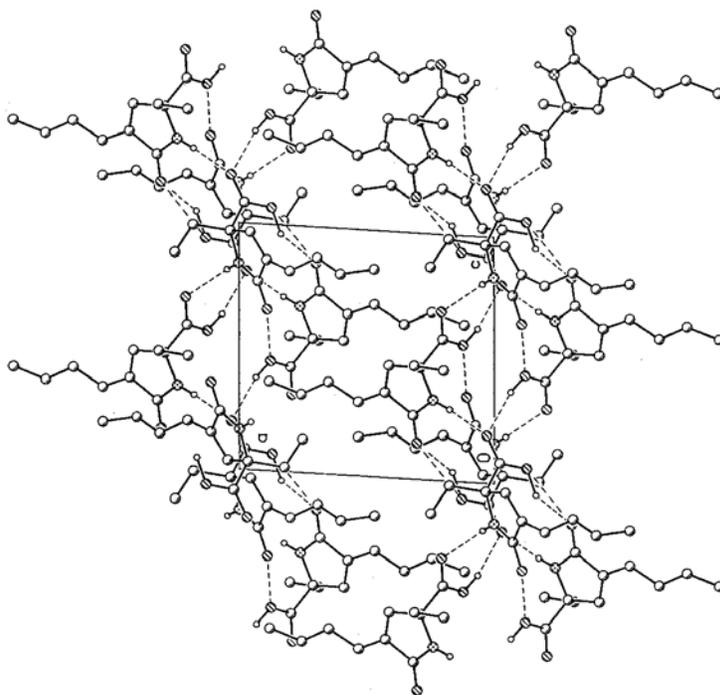


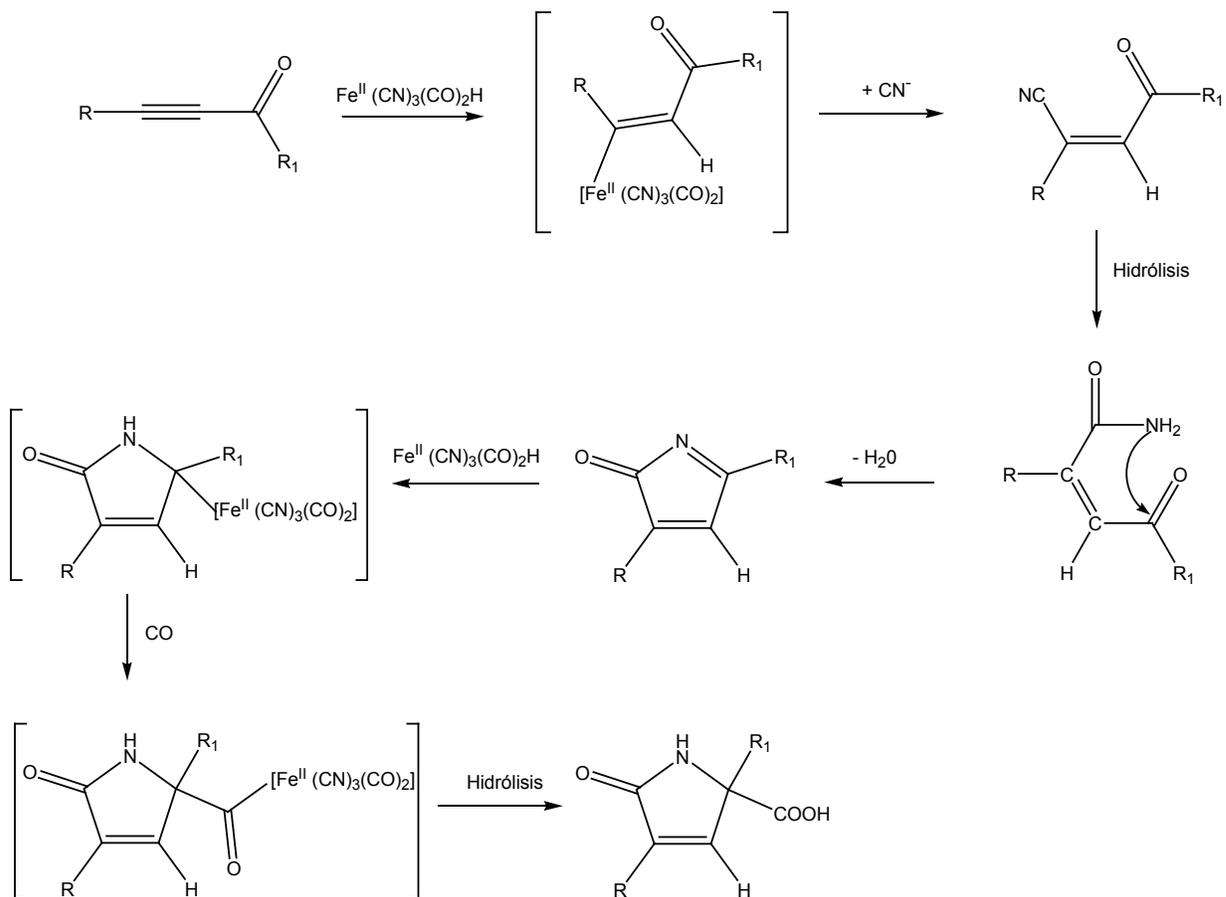
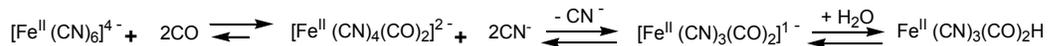
Figura 4. Celda unitaria del Ácido 4-butil-5-oxo-2-etil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxílico.

Tabla 8. Distancias y ángulos de enlace representativos para el compuesto I.

Distancias de enlace	Å	Ángulos de enlace	°
C5-C6	1.551(5)	C4-C3-C9	130.8(5)
C5-C7	1.511(9)	C9-C10-C11	119.8(13)
C5-C7A	1.540(15)	C9-C10A-C11A	118.4(13)
C7-C8	1.597(10)	N1-C5-C7	111.5(5)
C7A-C8A	1.418(19)	C5-C7-C8	109.8(6)
C3-C9	1.486(6)	C5-C7A-C8A	110.1(12)
C9-C10	1.255(15)	C4-C5-C6	106.9(4)
C9-C10A	1.531(13)	C24-C23-C29	130.6(4)
C10-C11	1.515(9)	N21-C25-C27	112.7(3)
C10A-C11A	1.523(9)	C24-C25-C26	107.0(3)

El mecanismo de reacción propuesto para la obtención de las γ -carboxilactamas (Esquema 24) tiene su base en la mecánica de reacción planteada para la síntesis de γ -hidroxilactamas.^[27] Se inicia con la formación de la especie catalíticamente activa, donde se propone que la especie activa $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_3(\text{CO})_2\text{H}$, es formada *in situ* a partir de $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$ por intercambio de ligantes de CO y CN^- .

La especie activa de hierro ataca nucleofílicamente a la α -alquinilcetona, activando la doble ligadura remanente para que sea atacada por iones cianuro. El grupo ciano sufre una hidrólisis y posteriormente la amida se cicla. El exceso de CO en el seno de la reacción favorece la segunda etapa donde se forma el grupo carboxilo.



Esquema 24. Mecanismo propuesto para la obtención de γ -carboxilactamas

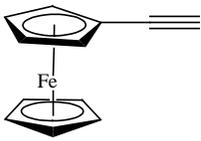
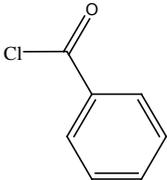
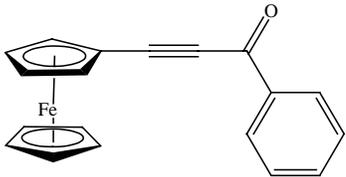
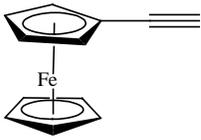
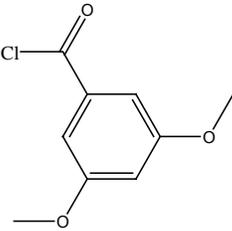
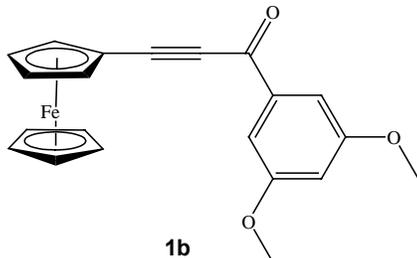
B. Ferrocenil- α -alquinilcetonas

En la reacción de acoplamiento entre etinilferroceno y cloruros de acilo se obtuvieron dos ferrocenil- α -alquinilcetonas con sustituyentes relativamente voluminosos, fenilo y 3,5- dimetoxifenilo (Tabla 9).

Al reproducir la metodología empleada por Juxing^[23], la cantidad de producto obtenido fue del orden de 0.1 mmol, lo cual era insuficiente para proceder a la síntesis de las ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas pues para ésta se requiere de 2 mmoles de ferrocenil- α -alquinilcetona. Considerando que para obtener 2 mmoles por dicha metodología, la cantidad requerida de trietilamina sería muy grande, se decidió utilizar las cantidades molares utilizadas por Sonogashira^[32], obteniendo así cantidades de ferrocenil- α -alquinilcetonas del orden de los 10 mmoles. Es necesario mencionar que por este motivo, no se utilizó una atmósfera de argón, ya que Sonogashira también usa N₂. Así pues, una de las ventajas del método presentado en este proyecto es que se obtienen ferrocenil- α -alquinil cetonas en una escala conveniente.

Por otro lado, de acuerdo a lo publicado por Juxing, el tiempo de reacción de los cloruros de acilo con el etinilferroceno está en función de su sustituyente R, ya que cuando R es un grupo aceptor de electrones (como el NO₂) la reacción es más rápida que cuando tiene un grupo donador de electrones (como el OMe). Aún así, el tiempo de reacción promedio de los compuestos reportados por Juxing es de 9 horas, tres o cuatro horas más de las dadas a conocer en este proyecto de investigación. En nuestro caso, si la reacción se deja por más tiempo, ya no se observa un aumento en el rendimiento de la reacción.

Tabla 9. Productos obtenidos de la reacción de acoplamiento. ^a

Etinilferroceno	Cloruro de acilo	Ferrocenil- α -alquinilcetona	Rendimiento	Tiempo de Reacción
		 1a	60 %	5 h
		 1b	60 %	6 h

^a Condiciones de reacción: Etinilferroceno (10 mmoles), cloruro de acilo (10 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.028 mmoles) y CuI (0.105 mmoles) en Et₃N a temperatura ambiente en atmósfera de N₂.

(1a) 3-ferrocenil-1-fenil-2-propinona.

(1b) 3-ferrocenil-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-propinona.

Al identificar los productos obtenidos por RMN, en ¹H, se observaron señales del ferroceno alrededor de 4 ppm para ambos compuestos; en 3.9 ppm para los protones de los metoxilos y entre 6 y 7 ppm para los protones del anillo C₆H₃ en el producto **1b**; en tanto que el producto **1a** mostró señales entre 7 y 8 ppm para los protones del fenilo. En ¹³C aparecen las señales características de los carbonos del ferroceno entre 60 y 70 ppm; en 55 ppm aparece la señal del carbono del metoxilo; en 85 y 96 ppm aparecen los dos carbonos del triple enlace, y en 177 ppm se encuentra la señal del carbonilo. Estas asignaciones corroboran el acoplamiento entre el etinilferroceno y el correspondiente cloruro de acilo, y además, para el caso del producto **1a**, coinciden con lo informado por Juxing.^[23]

Con relación a la espectrometría de masas, se obtienen los iones moleculares que indican el peso molecular de los productos, 314 m/z y 374 m/z para **1a** y **1b**, respectivamente.

Para ambos compuestos, se observa la pérdida de la unidad Fc-C≡C, en abundancia menor al 25 %, con fragmentos en 105 m/z (**1a**) y 165 m/z (**1b**); y de la unidad Fc-C≡C-C=O, en abundancia del 77 y 100 %, con fragmentos en 77 m/z (**1a**) y 136 m/z (**1b**).

Adicionalmente, para **1a** se observan fragmentos por la pérdida de C=O (286 m/z, < 5 %) y del ciclopentadienilo (249 m/z, < 5 %). Sin embargo, en **1b** no se dan estas pérdidas ya que aparecen fragmentos relativamente abundantes y grandes en masa, que indican que la molécula no sufrió una fragmentación extensiva, posiblemente debido a la técnica de ionización empleada (FAB⁺).

Respecto a la espectroscopia de infrarrojo, aparecen dos bandas características para los compuestos sintetizados. La vibración C≡C está a una frecuencia de alrededor de 2100 cm⁻¹, y la vibración C=O alrededor de 1600 cm⁻¹, corroborando que se llevo a cabo el acoplamiento.

La estructura del compuesto **1a** queda perfectamente confirmada por difracción de rayos X (ver Figura 6 y Anexo XIII). La celda unitaria contiene ocho moléculas cristalográficamente independientes y se muestra en la figura 7.

En la tabla 10 se muestran distancias y ángulos de enlace más representativos de la molécula. Se puede observar que en estado sólido el compuesto es monomérico y no presenta interacciones intermoleculares. El grupo ferrocenilo de la ferrocenil- α -alquilcetona se presenta aproximadamente eclipsado y se encuentra en el mismo plano de la triple ligadura, del fenilo y del carbonilo.

Las variaciones en las distancias de enlace Fe-C son relativamente pequeñas, van de 2.018(4) hasta 2.044(4) (promedio 2.025 Å). Siendo el promedio de 2.034 Å para ferrocenos unidos a una triple ligadura, según lo reportado por Jacques.^[46] Además, la distancia de enlace entre el C10 del ferrocenilo y C3 de la triple ligadura es de 1.422(5), similar a lo reportado por Jacques, que indica una distancia de 1.42(2).

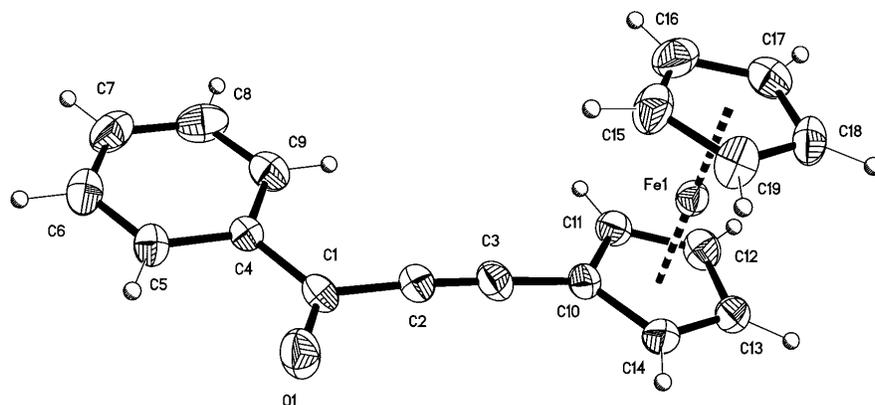


Figura 6. Estructura molecular de 3-ferrocenil-1-fenil-2-propinona

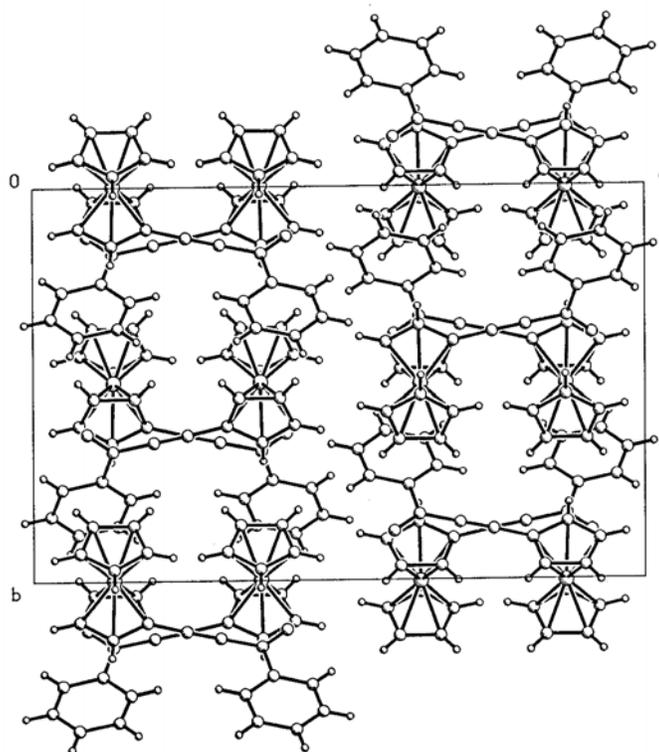


Figura 7. Celda unitaria de 3-ferrocenil-1-fenil-2-propinona

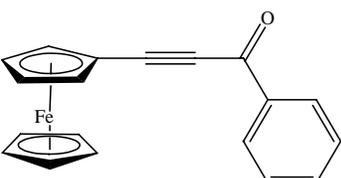
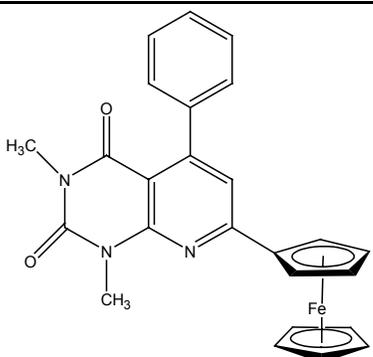
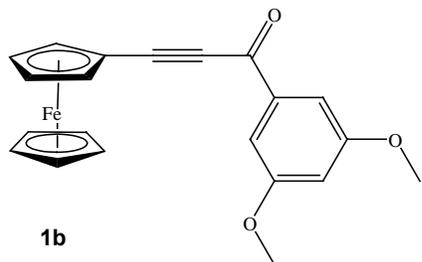
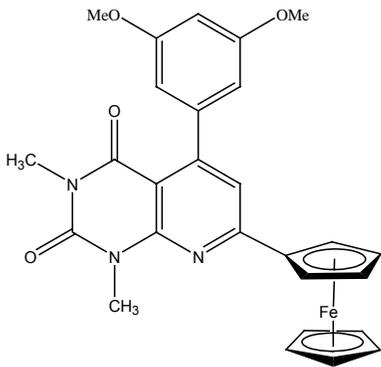
Tabla 10. Distancias y ángulos de enlace representativos para el compuesto **1a**

Distancias de enlace	Å	Ángulos de enlace	°
O(1)-C(1)	1.224(4)	C(2)-C(1)-C(4)	118.8(4)
C(2)-C(3)	1.204(5)	C(2)-C(3)-C(10)	177.7(5)
C(1)-C(4)	1.484(5)	C(9)-C(4)-C(1)	122.0(4)
C(3)-C(10)	1.422(5)	C(3)-C(10)-C(11)	126.8(4)
Fe-C(10)	2.018(4)	C(19)-Fe-C(14)	108.10(18)
Fe-C(15)	2.022(4)	C(11)-Fe-C(16)	107.46(15)
C(10)-C(11)	1.426(5)		

C. Pirido[2,3-*d*]pirimidinas

Se obtuvieron dos ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas con rendimientos moderados (Tabla 11), en un solo paso de reacción y en condiciones normales de presión y temperatura. Se sintetizaron en un medio acuoso facilitando su extracción con disolventes orgánicos, además, el catalizador no se desactiva ya que es soluble en el medio acuoso y puede recuperarse.

Tabla 11. Productos obtenidos a partir de la reacción de heterociclización entre ferrocenil- α -alquinilcetonas y 6-amino-1,3-dimetiluracilo, en medio acuoso.^a

Ferrocenil- α -alquinilcetonas	1,3-dimetil-7-ferrocenil-2,4-dioxopirido[2,3- <i>d</i>] pirimidinas 5-sustituidas	Rendimiento	Tiempo de Reacción
 1a	 2a	51 %	10 h
 1b	 2b	56 %	24 h

^a Condiciones de reacción: Ferrocenil- α -alquinilcetona (2 mmoles), dimetiluracilo (2 mmoles), Ni(CN)₂ (0.4 mmoles), KCN (3 mmoles), NaOH 5N (15 mL), CO (2-3 mL/min), temperatura ambiente y presión atmosférica.

Inicialmente, la identificación de los productos obtenidos se hizo mediante RMN. En ^1H , significativamente se observaron señales del ferroceno (entre 4 y 5 ppm), de los CH_3 's unidos a N (entre 3.3 y 3.8 ppm), del grupo fenilo (alrededor de 7 ppm) y del único protón existente en el anillo del sistema pirido[2,3-*d*]pirimidínico entre 7 y 8 ppm); corroborando así que se había llevado a cabo la heterociclización entre el 6-amino,1,3-dimetiluracilo y la correspondiente ferrocenil- α -alquinilcetona.

En ^{13}C se confirmaron las asignaciones hechas en protón, obteniendo señales entre 68 y 72 ppm debidas a los carbonos del ferroceno; señales entre 28 y 30 ppm debidas a los carbonos CH_3 's unidos a nitrógeno; señales en 120 ppm correspondiente al único carbono del heterociclo unido a un protón.

Por espectrometría de masas se corroboró la obtención de los productos, pues el ión molecular de cada uno de los espectros corresponde al peso molecular de los compuestos (**2a**, 451 m/z y **2b**, 511 m/z), además, se observa un fragmento abundante por la pérdida de 65 unidades correspondiente a la pérdida de un ciclopentadienilo, en 386 m/z y 446 m/z, respectivamente para **2a** y **2b**.

En el espectro de infrarrojo se observa una banda intensa, aproximadamente en 1500 cm^{-1} para los dos compuestos, debida a la vibración del enlace C=N y en 1588 cm^{-1} debida al enlace C=C, confirmando una vez más, que se llevó a cabo la heterociclización. La estructura molecular de cada una de las 7-ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas queda perfectamente definida por rayos X (ver Figuras 8 y 9, y Anexo XIII).

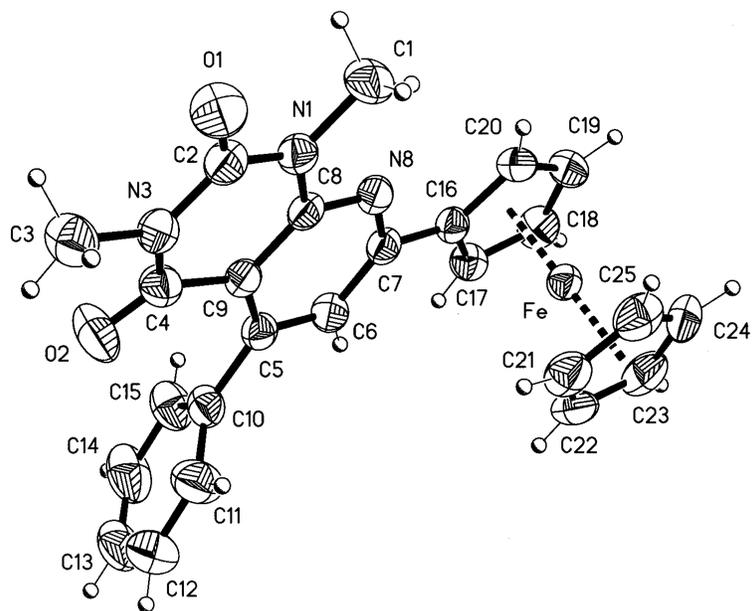


Figura 8. Estructura molecular de 7-ferrocenil-1,3-dimetil-5-fenil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-diona

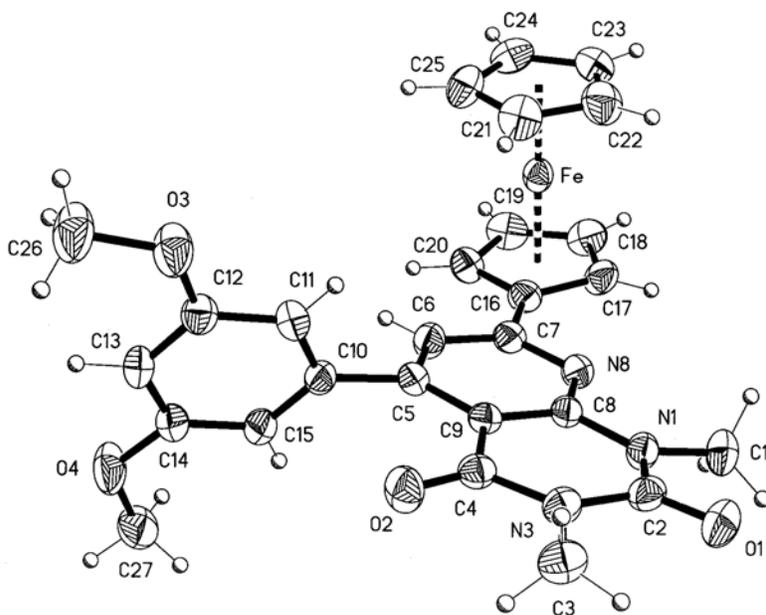


Figura 9. Estructura molecular de 7-ferrocenil-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3-dimetilpirido [2,3-*d*]pirimidin-2,4-diona.

En la Tabla 13 se muestran las distancias y ángulos de enlace más representativos de los compuestos **2a** y **2b**. La celda unitaria del compuesto **2a** (Figura 10), contiene dos moléculas cristalográficamente independientes, en tanto que la del compuesto **2b** (Figura 11), contiene cuatro. De dichos datos cristalográficos, se pueden enfatizar las siguientes características.

Primero, los compuestos **2a** y **2b** son monoméricos y no presentan interacciones intermoleculares; además, los parámetros métricos de las dos moléculas independientes son muy similares.

Segundo, el grupo ferrocenil, de ambos compuestos, sustituido en la posición 7 del anillo pirido[2,3-*d*]pirimidínico, presenta una conformación aproximadamente eclipsada, a diferencia del ferroceno que presenta una conformación alternada.

Tercero, en el compuesto **2a**, el sustituyente fenilo se encuentran en un plano diferente y perpendicular al del grupo ferrocenilo que se encuentra en el mismo plano del anillo pirido[2,3-*d*]pirimidínico, probablemente por razones estéricas. En el **2b** el grupo 3,5-dimetoxifenilo, también se encuentra en un plano perpendicular al del anillo pirido[2,3-*d*]pirimidínico y del ferrocenilo.

Por último, las variaciones en las distancias de enlace Fe-C son pequeñas, van de 2.033(29) hasta 2.049(3) (promedio 2.039 Å) para **2b** y para **2a** van de 2.023(4) hasta 2.039(3) (promedio 2.031 Å). Se han informado previamente distancias promedio de 2.044 Å y 2.052 Å para longitudes de enlace Fe-C de ferrocenos unidos a anillos aromáticos.^[47]

La distancia de enlace de los C-16 de cada uno de los ferrocenilos al anillo pirido[2,3-*d*]pirimidínico es de 1.466(4) y 1.464(3) para **2a** y **2b**, respectivamente. Previamente se informó que la distancia del carbono del grupo ferrocenilo unido al carbono de un sistema aromático, es de 1.456(4).^[47]

Asimismo, la distancia del C-10 del grupo fenilo y del C-10 del grupo 3,5-dimetoxifenilo (grupos R) unidos al anillo pirido[2,3-*d*]pirimidínico es de 1.492(4) y 1.500(3), observándose así que el enlace del C7 del sistema aromático al C16 del ferrocenilo es más corto que el enlace a cualquiera de los grupos R. Rosas^[29] informa que la distancia de enlace del carbono del grupo fenilo unido a la posición 5 del anillo pirido[2,3-*d*]pirimidínico es de 1.497(4) .

Tabla 13. Distancias y ángulos de enlace representativos para **2a** y **2b**.

Distancias de enlace	Å		Ángulos de enlace	°	
	2a	2b		2a	2b
C(5)-C(10)	1.492(4)	1.500(3)	C(6)-C(5)-C(10)	118.3(3)	117.5(2)
C(7)-C(16)	1.466(4)	1.464(3)	C(6)-C(7)-C(16)	122.1(3)	121.7(2)
Fe-C(18)	2.029(3)	2.041(2)	C(18)-Fe-C(19)	40.46(14)	40.18(11)
Fe-C(23)	2.031(3)	2.038(3)	C(23)-Fe-C(24)	39.97(16)	40.58(12)
C(18)-C(19)	1.405(5)	1.405(4)	C(15)-C(10)-C(5)	120.1(3)	118.5(2)
C(24)-C(23)	1.391(5)	1.413(4)	C(17)-C(16)-C(7)	127.0(3)	125.7(2)

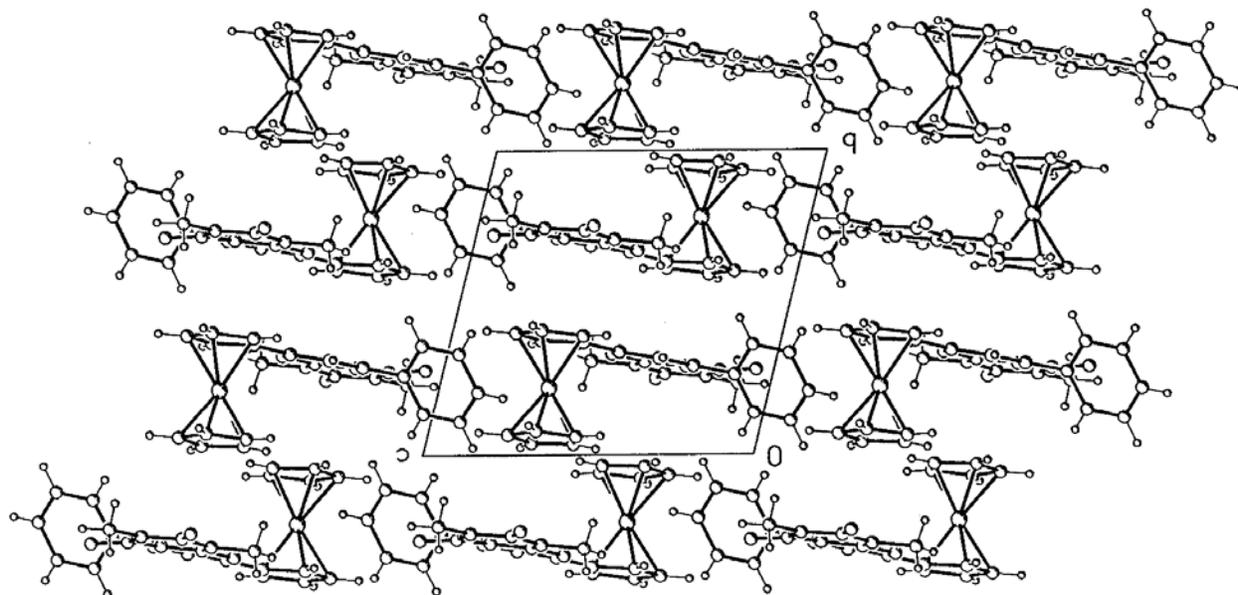


Figura 10. Celda unitaria de 7-ferrocenil-1,3-dimetil-5-fenil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-diona

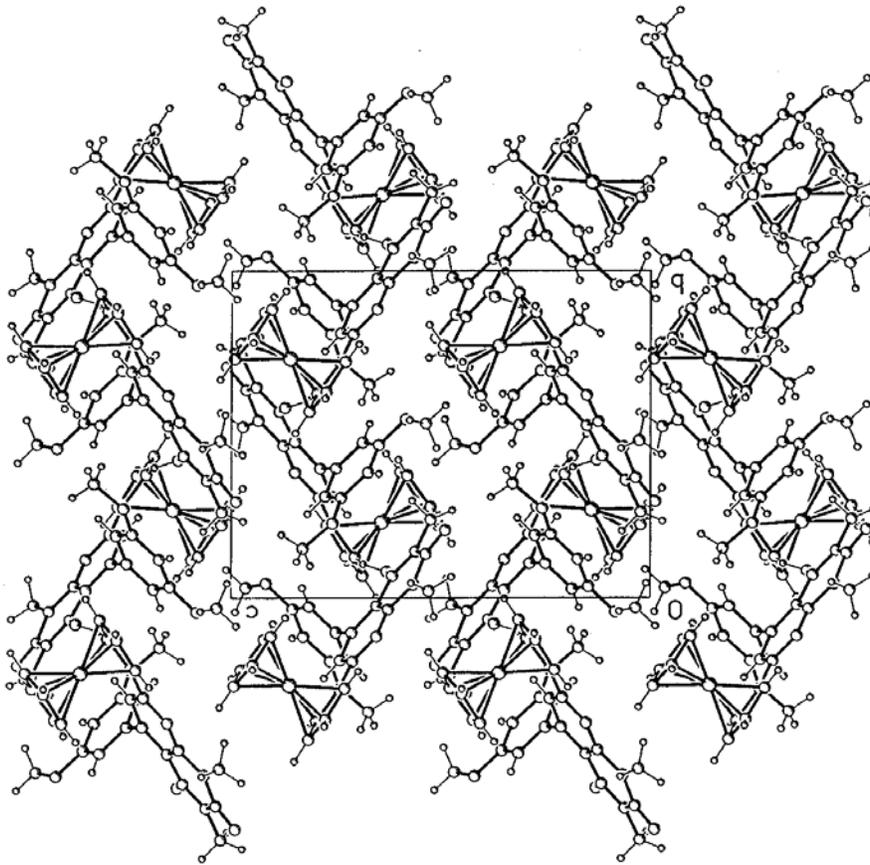
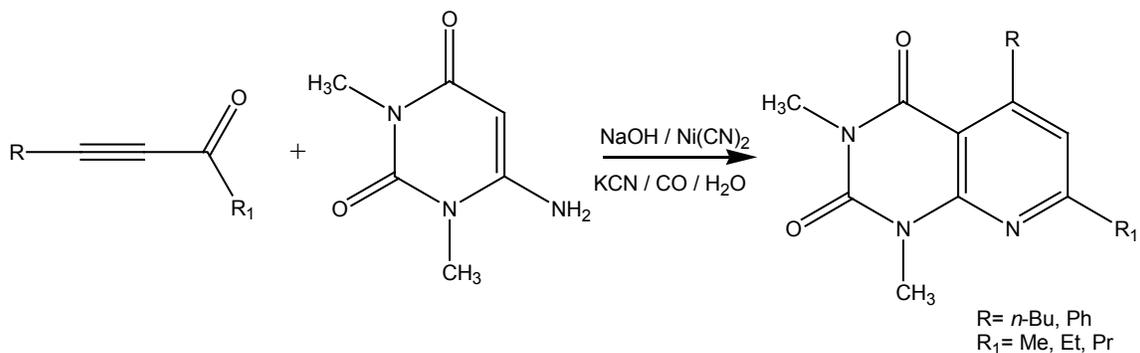


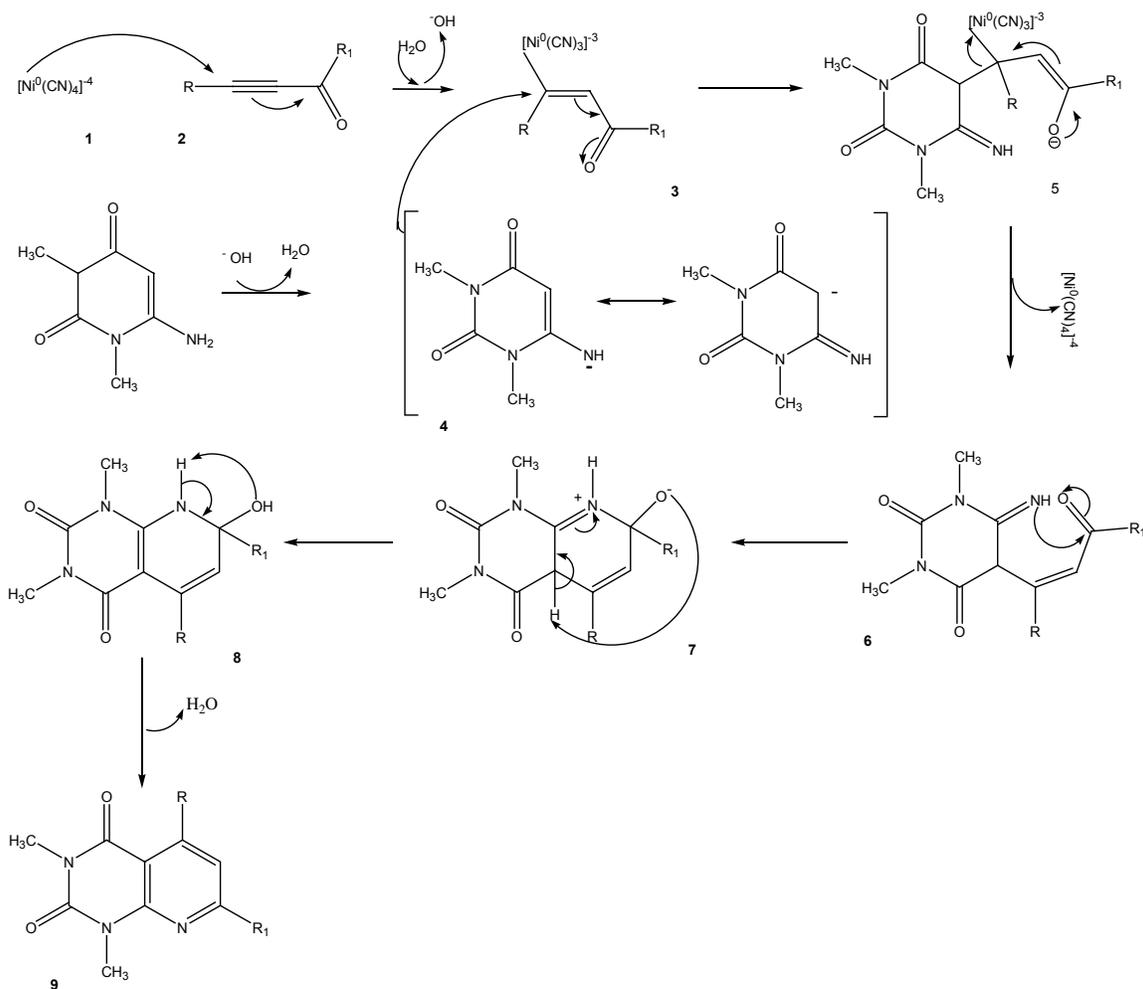
Figura 11. Celda unitaria de 7-ferrocenil-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3-dimetilpirido [2,3-*d*]pirimidin-2,4-diona.

En el año 2001 nuestro grupo de trabajo dio a conocer la síntesis catalítica de 2,4-dioxo-pirido[2,3-*d*]pirimidinas-5,7-sustituidas en donde R son grupos fenilos y alquilos.^[29] El esquema de la reacción es el siguiente:



Esquema 25. Obtención de 2,4-dioxo-pirido[2,3-*d*]pirimidinas-5,7-sustituidas

La reacción se inicia con un ataque nucleofílico tipo Michael del ión cianoniquelato (1) a la triple ligadura de la α -alquínilcetona (2), provocando la activación del doble enlace conjugado (3) [paso determinante que muestra la importancia de la especie catalítica ya que sin catalizador, como se verá más adelante, el ataque del nucleófilo a la ferrocenil- α -alquínilcetona no ocurre]. A su vez, éste es atacado por (4), que se forma del 6-amino-1,3-dimetiluracilo en medio básico. Por una secuencia de adición-eliminación que regenera el catalizador y forma una imina (6) que ataca al grupo carbonilo. Finalmente ocurre una deshidratación y aromatización del anillo (Esquema 26).



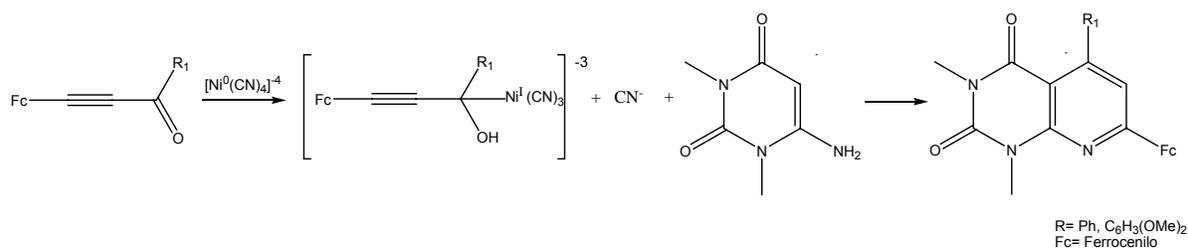
Esquema 26. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de 2,4-dioxo-pirido [2,3-*d*]pirimidinas-5,7-sustituidas.

En dicha investigación, el grupo R de la α -alquinilcetona se sustituía en la posición 5 de la pirido[2,3-*d*]pirimidina, y el grupo R₁ en la posición 7. Esto se confirmó al determinar la estructura química de los productos obtenidos por difracción de rayos X.

Lo interesante del presente proyecto de investigación es que las pirido[2,3-*d*]pirimidinas sustituidas con el grupo ferrocenilo, se obtuvieron sustituidas en las mismas posiciones pero ahora el ferrocenilo de la ferrocenil- α -alquinilcetona se encuentra en la posición 7 y el grupo R₁ en la posición 5.

En este caso, el nucleófilo tiene la preferencia de atacar el sitio carbonílico de la ferrocenil- α -alquinilcetona y no a la triple ligadura, esto probablemente se debe a cuestiones estéricas ya que el grupo ferrocenilo es muy voluminoso. Además, de que puede existir conjugación entre la triple ligadura y el grupo ferrocenilo gracias al conocido efecto electrodonador de esta especie.

En el Esquema 27 se muestra una posible ruta de reacción para la obtención de 7-ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas. Aunque hasta ahora la única evidencia de los productos obtenidos es su estructura molecular dada por rayos x, se está trabajando en otro proyecto para identificar el mecanismo de reacción por el cual se dan los compuestos sustituidos en la posición 5 ó 7 de acuerdo al tipo de sustituyente que contenga la α -alquinilcetona.



Esquema 27. Posible ruta de reacción para la obtención de las 7-ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas

Adicionalmente, estas reacciones de heterociclización también se realizaron en medio básico-acuoso y sin catalizador de níquel, como lo informado por Ramírez^[43], pero las reacciones no se llevaron a cabo después de muchas horas de reacción, como se muestra en la Tabla 12. Esto, debido a que el mecanismo que se propuso para la obtención de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas sin catalizador, involucra un ataque del sustrato nucleofílico (6-amino-1,3-dimetiluracilo) a la triple ligadura de la α -alquinilcetona, y considerando que en esta ocasión la α -alquinilcetona está sustituida con el grupo ferrocenilo que es muy voluminoso, no ocurre el ataque del nucleófilo sobre la triple ligadura.

Esto nos revela la gran utilidad del catalizador de níquel ya que sin él, aunque la concentración requerida sea del 20 %, las reacciones con sustratos voluminosos no se pueden llevar a cabo.

Tabla 12. Reacción entre ferrocenil- α -alquinilcetonas y 6-amino-1,3-dimetiluracilo sin catalizador de níquel.^a

α -alquinilcetona	Uracilo	Tiempo de Reacción	Producto
1a	6-amino-1,3-dimetiluracilo	48-240 h	No se obtuvo
1b	6-amino-1,3-dimetiluracilo	48-168 h	No se obtuvo

^a Condiciones de reacción: 15 mL NaOH 5N, ferrocenil- α -alquinilcetona (2 mmoles), dimetiluracilo (2 mmoles), temperatura ambiente y presión atmosférica.

Lo que varió entre la obtención de un producto y otro, fue el tiempo de reacción (Tabla 11), ya que se observó que entre más grande es el sustituyente R_1 de la ferrocenil- α -alquinilcetona, mayor fue el tiempo en el que se obtuvo el producto. Esto debido a que según el mecanismo propuesto, el hecho de que R_1 sea un grupo voluminoso (en el caso del 3,5-dimetoxifenilo), provoca que el ataque del ión cianoniquelato, $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{-4}$, al sitio carbonílico de la ferrocenil- α -alquinilcetona sea más difícil.

Conclusiones

En este proyecto de investigación se logró la síntesis de seis productos altamente funcionalizados.

Al hacer reaccionar α -alquinilcetonas en un medio acuoso compuesto por $K_4Fe(CN)_6$, KCN y CO, se obtienen γ -carboxilactamas- α,β -insaturadas (**I** y **II**) en un solo paso de reacción, con buenos rendimientos.

Asimismo, se obtuvieron en un solo paso de reacción, mediante un acoplamiento de Sonogashira, y a escala conveniente, ferrocenil- α -alquinilcetonas (**1a** y **1b**) que al hacerlas reaccionar con 6-amino-1,3-dimetiluracilo, en un sistema catalítico acuoso de níquel, producen nuevas 2,4-dioxopirido[2,3-*d*]pirimidinas sustituidas en la posición 7 con un grupo ferrocenilo (**2a** y **2b**), aportando así nuevas pirido [2,3-*d*]pirimidinas altamente funcionalizadas de gran interés biológico.

Finalmente, la metodologías empleadas muestran una manera eficiente de llevar a cabo reacciones de cianohidroxicarbonilación y heterociclización en un solo paso, mediante sistemas catalíticos solubles en agua que hacen fácil la separación de los productos obtenidos, y mediante la reducción del uso de disolventes tóxicos en el seno de la reacción.

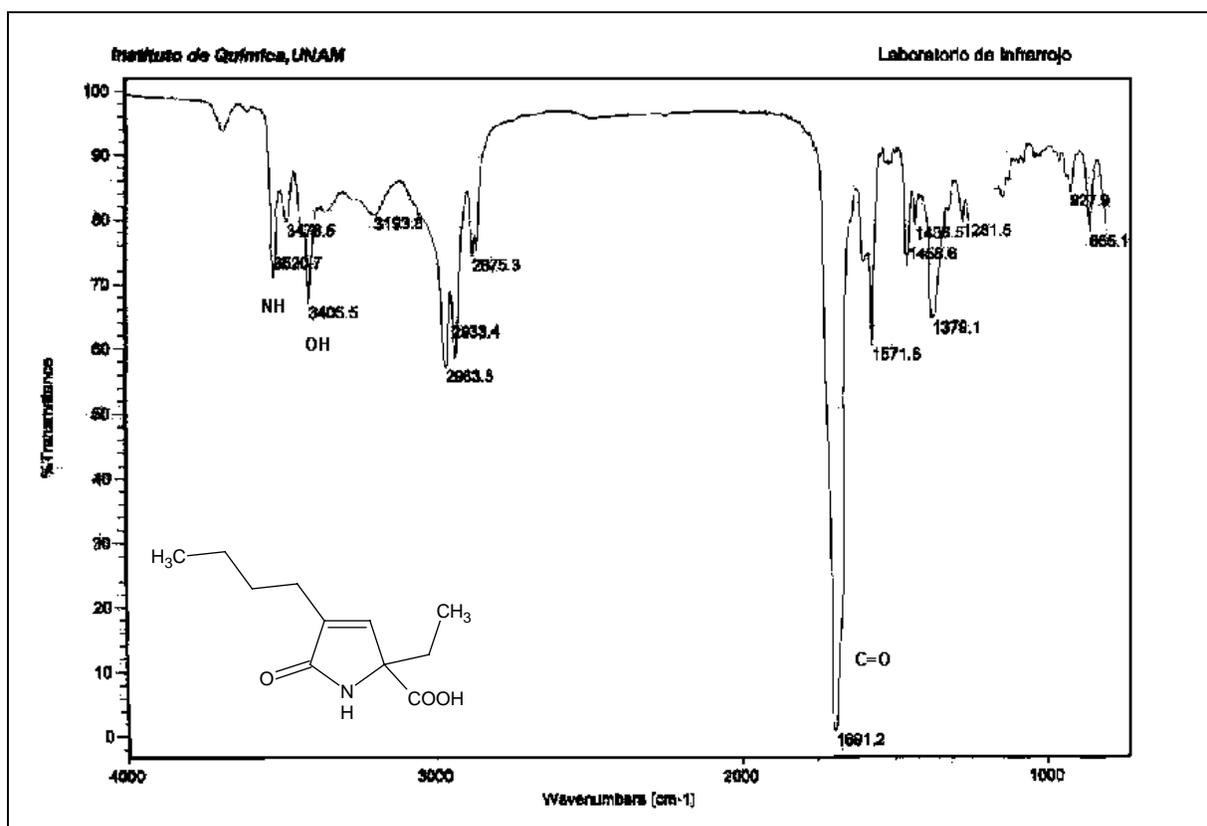
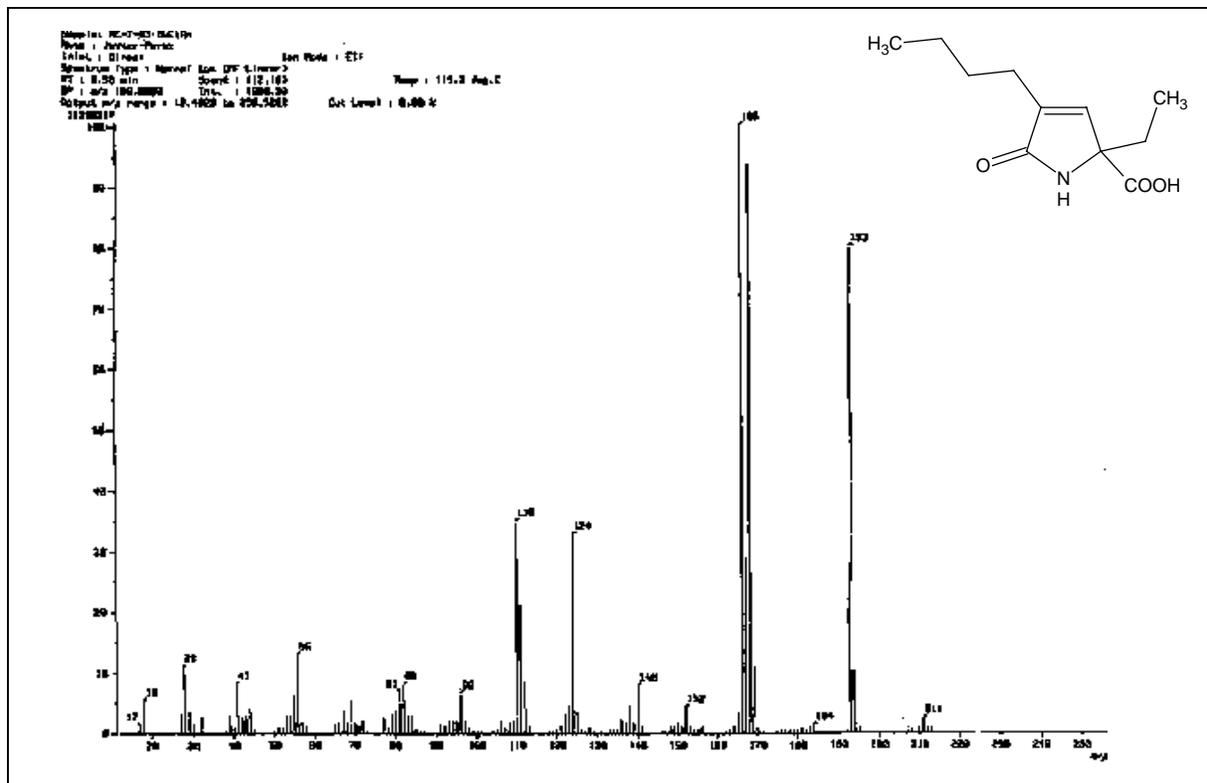
En el anexo XIV aparece un artículo publicado en la revista *Organometallics* referente a la síntesis de las γ -carboxilactamas. Y en el anexo XV se muestra un artículo que ya ha sido aceptado en el *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* referente a la síntesis de 7-ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas.

Bibliografía

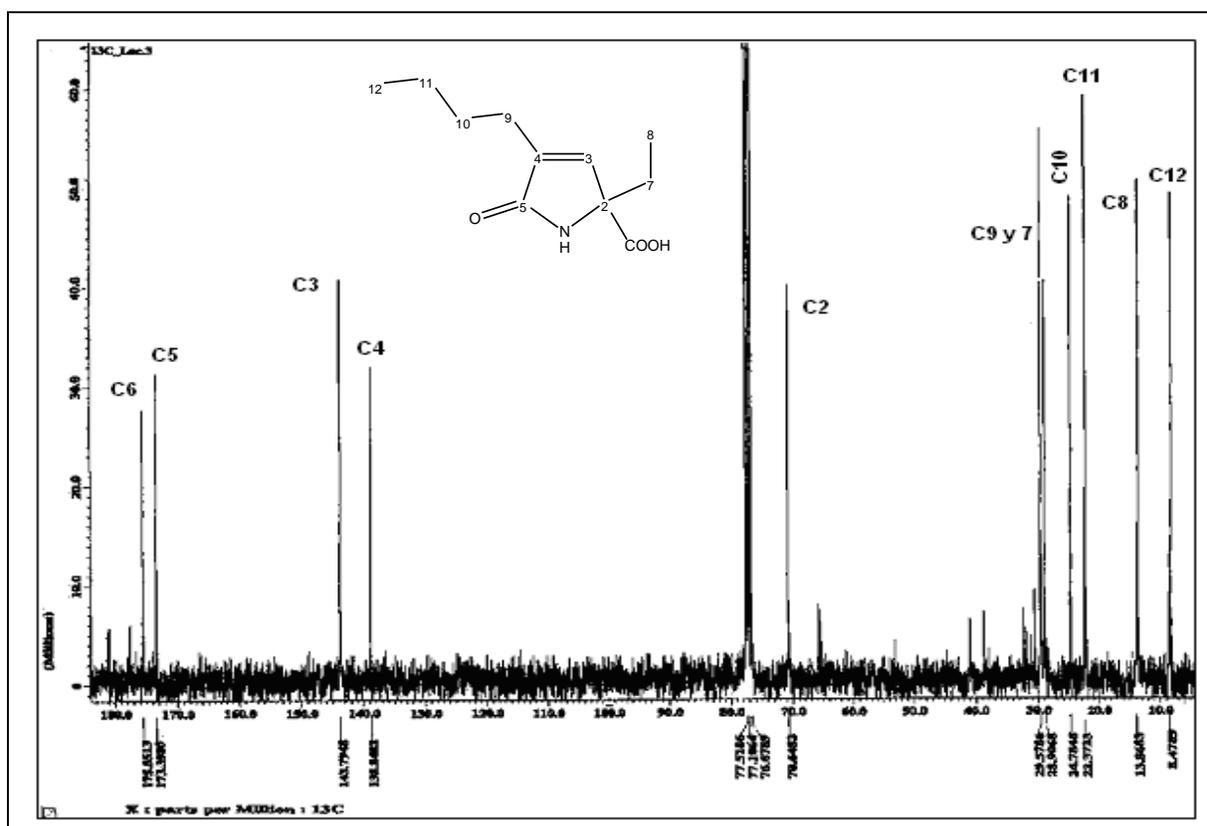
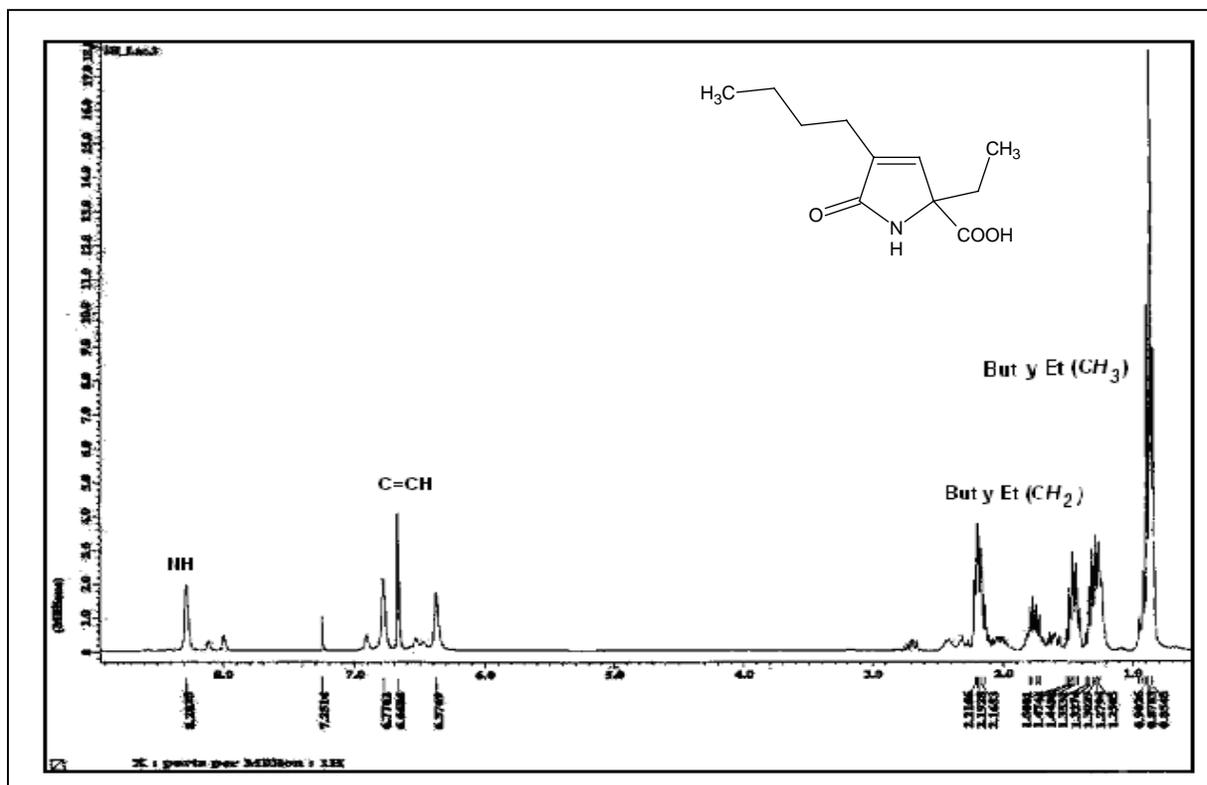
- 1.- Anderson, G. L. *J Heterocyclic Chem.* **1985**; 22, 1469.
- 2.- Mont, N.; Teixidó, J.; Borrell, J. I.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5385.
- 3.- Kajino, M; Meguro, K. *Heterocycles* **1990**, 31, 2153.
- 4.- Hamby, J. M.; Connolly, C. J. C.; Schroeder, M. C.; Winters, R. T.; Showalter, H. D. H. ; Panek, R. L. *J. Med. Chem* **1997**, 40, 2296.
- 5.- Barvian, M.; Boschelli, D. H.; Cossrow, J.; Dobrusin, E.; Fattaey, A.; Fritsch, A.; Fry, D.; Harvey, P. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4606.
- 6.- Sielecki, M.; Boylan, J. F.; Benfield, P. A.; Trainor, G. L. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1.
- 7.- Parrish, Cynthia; Lago M. A.; Semones, M. A. Patente WO 02/090360 de Smithkline Beecham Corporation: *Compounds Useful As Kinase Inhibitors For The Treatment Of Hyperproliferative Diseases Field Of The Invention.* 2002
- 8.- Gangjee, A.; Adair, O.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2447.
- 9.- Gangjee, A.; Vasudevan, A.; Queener, S. F.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1438.
- 10.- Belaud, C.; Roussakis, C.; Latournoux, Y.; Alami, N. E.; Villieras, J. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 1233.
- 11.- Kornet, M. J. *J. Pharm. Sci.* **1979**, 68, 350.
- 12.- Ikuta, H.; Shirota, H.; Kobayash, Y. Y.; Yamada, K.; Katayama, K. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1995.
- 13.- Gericke, R. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 492.
- 14.- Ghelfi, F.; Stevens, Ch. V.; Laureyn, I. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1147.
15. Bosch, J.; Roca, T.; Catena, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1745.
- 16.- Prescott, S. M.; White, R. L. *Cell* **1996**, 87, 783.

- 17.- Gielen, M.; Tiekink, E. R. T. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-based Diagnostic Agents. The use of metals in medicine*; John Wiley & Sons Ltd: England, 2005; p 180.
- 18.- Carraher, C. E.; Pittman, C. U. *Organometallic Compounds in Biomedical Applications*; Florida Atlantic University: Florida, 2004; p1-18.
- 19.- Top, S.; Tang, J.; Vessieres, A. *Chem. Commun.* **1996**, 8, 955.
- 20.- Top, S.; Vessieres, A.; Cabestaing, C.; Laios, I.; Leclereq, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637-639, 500.
- 21.- Hocek, M.; Stepnicka, P.; Ludvik, J.; Císarová, I.; Votruba, I.; Reha, D.; Hobza, P. *Chem Eur.* **2004**, 10, 2058.
- 22.- Stepnicka, P.; Trojan, L.; Kubista, J.; Ludvík, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637-639, 291.
- 23.- Juxing, Y.; Xiaojun, W.; Yongmin, L.; Xiaoli, W.; Baohua, C.; Yongxiang, Ma. *Synthesis.* **2004**, 3, 331.
- 24.- Brown, H. C.; Racherla, U. S.; Singh, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2411.
- 25.- Rosas, N.; Arias, J. L.; Cabrera, A. *In Recent Research Trends in Organometallic Chemistry*; Publishers Editors India: India, 2005.
- 26.- Arzoumanian, H.; Jean, M.; Nuel, D.; Cabrera, A.; García –Gutiérrez, J. L.; Rosas, N. *Organometallics* **1995**, 14, 5438.
- 27.- Arzoumanian, H.; Jean, M.; Nuel, D.; García, J. L.; Rosas, N. *Organometallics* **1997**, 16, 2726.
- 28.- Rosas, N.; Sharma, P.; Cabrera, A.; Pénieres, G.; García, J. L.; Maldonado, L. A. *Heterocycles*, **2003**, 60, 2631.
- 29.- Rosas, N.; Sharma, P.; Álvarez, C.; Cabrera, A.; Ramírez, R.; Delgado, A.; Arzoumanian, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2341.
- 30.- Rosas, N.; Sharma, P.; Álvarez, C.; Gómez, E.; Gutiérrez, Y.; Méndez, M.; Toscano, R. A.; Maldonado, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8019.
- 31.- Rosas, N.; Salmon, M.; Sharma, P.; Álvarez, C.; Ramírez, R.; García, J. L.; Arzoumanian, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1493.
- 32.- Tohda, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis* **1977**, 777.

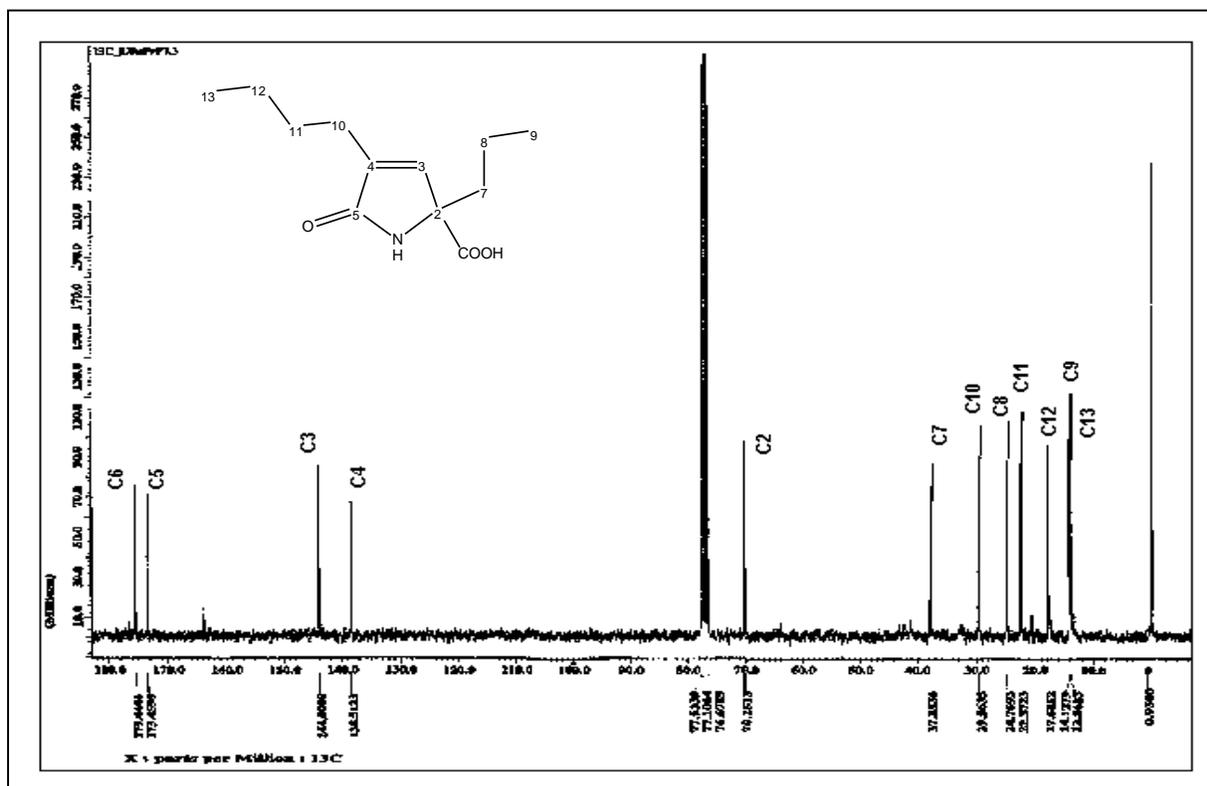
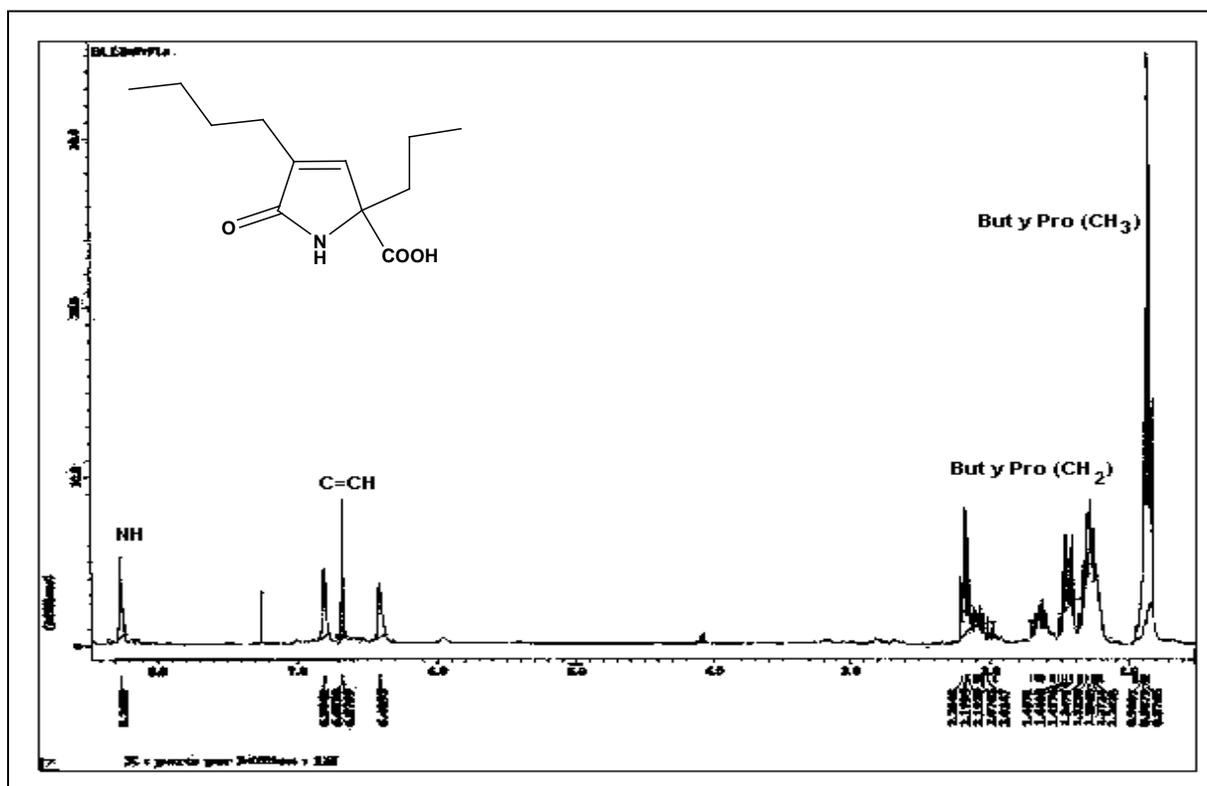
- 33.- Fu, N. Y.; Yuan, Y. F.; Pang, M. L.; Wang, J. T.; Pepe, C. J. *Organomet. Chem.* **2003**, *672*, 52.
- 34.- Morrison, R. T.; Boyd, R. N. *Química Orgánica*. 5ta ed. Addison Wesley: 1990, p. 1086.
- 35.- Parsons, A. F. *Chemistry* **2001**, *4*, 391.
- 36.- Mase, N.; Nishi, T.; Takamori, Y.; Yoda, H.; Takabe, K. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 4469.
- 37.- Beltaief, R.; Besbes, F; Ben, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3949.
- 38.- Kang, S.; Kim, K.; Yu, CH.; Hwang, J.; Do, Y. *Organic Letters* **2001**, *3*, 2851.
- 39.- Srivastava, P.; Saxena, A. S.; Ram, V. J. *Synthesis* **2000**, *4*, 541.
- 40.- Bagley, M. C.; Hughes, D. D.; Lloyd, R.; Powers, V. E. C. *Tetrahedron Lett* **2001**, *42*, 6585.
- 41.- Devi, I.; Kumar, B. S. D.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8307.
- 42.- Chan, J.; Faul, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3361.
- 43.- Ramírez H. R. Síntesis de 1,3-dimetilpirido[2,3-d]pirimidinas-2,4-dionas-5,7-disustituídas; UNAM: México, D. F. 2000
- 44.- Rosas, N.; Cabrera, A.; Sharma, P.; Arias, J. L.; García, J. L.; Arzoumanian, H. J. *J. Mol. Catal.* **2000**, *156*, 103.
- 45.- Rosas, N.; García, J. L.; Ramírez, R.; Lara, F.; Cabrera, A. Nuevos métodos para la obtención de 5-hidroxi-3-pirrolin-2-onas. Patente número 98-8575. **1999**
- 46.- Jacques, b.; Tranchier, J. P.; Much, F. R.; Rose, E. *Organometallics* **2004**, *23*, 184.
- 47.- Isaac, C. J.; Price, C.; Horrocks, B. R.; Houlton, A.; Elsegood, M. R. J.; Clegg, W. J. *Organomet. Chem.* **2000**, *598*, 248.



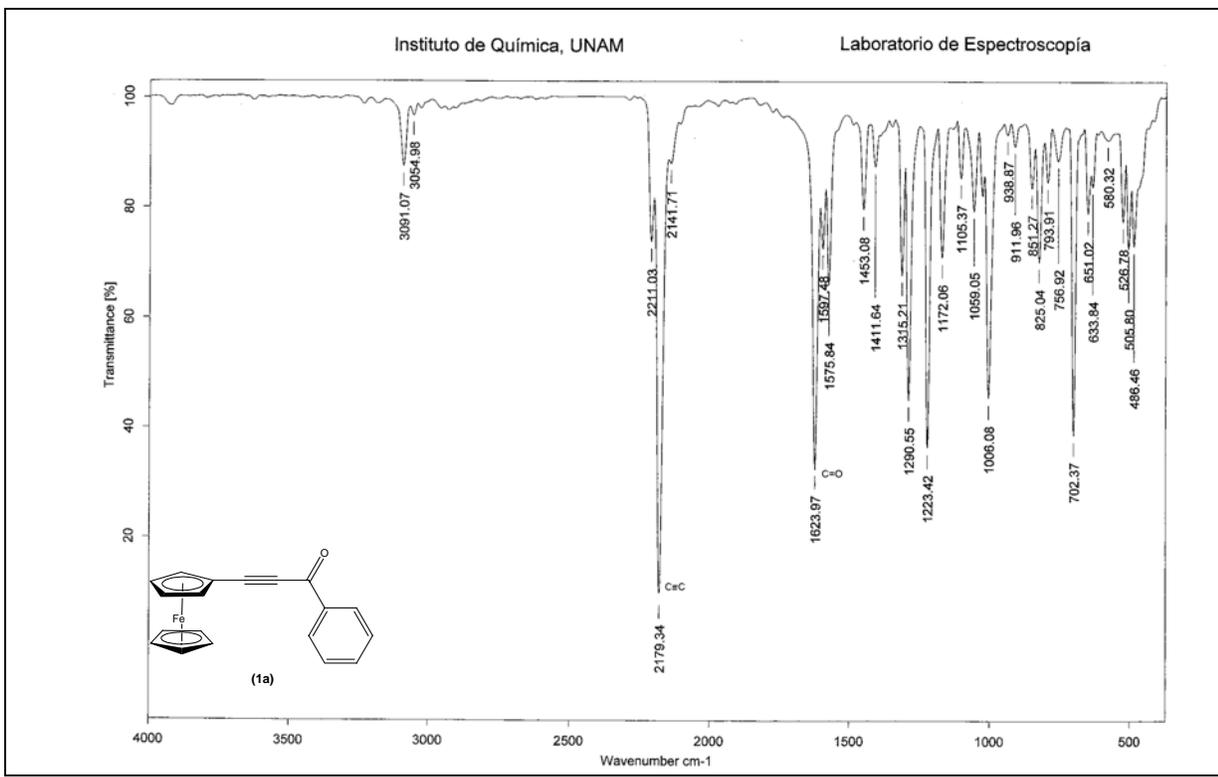
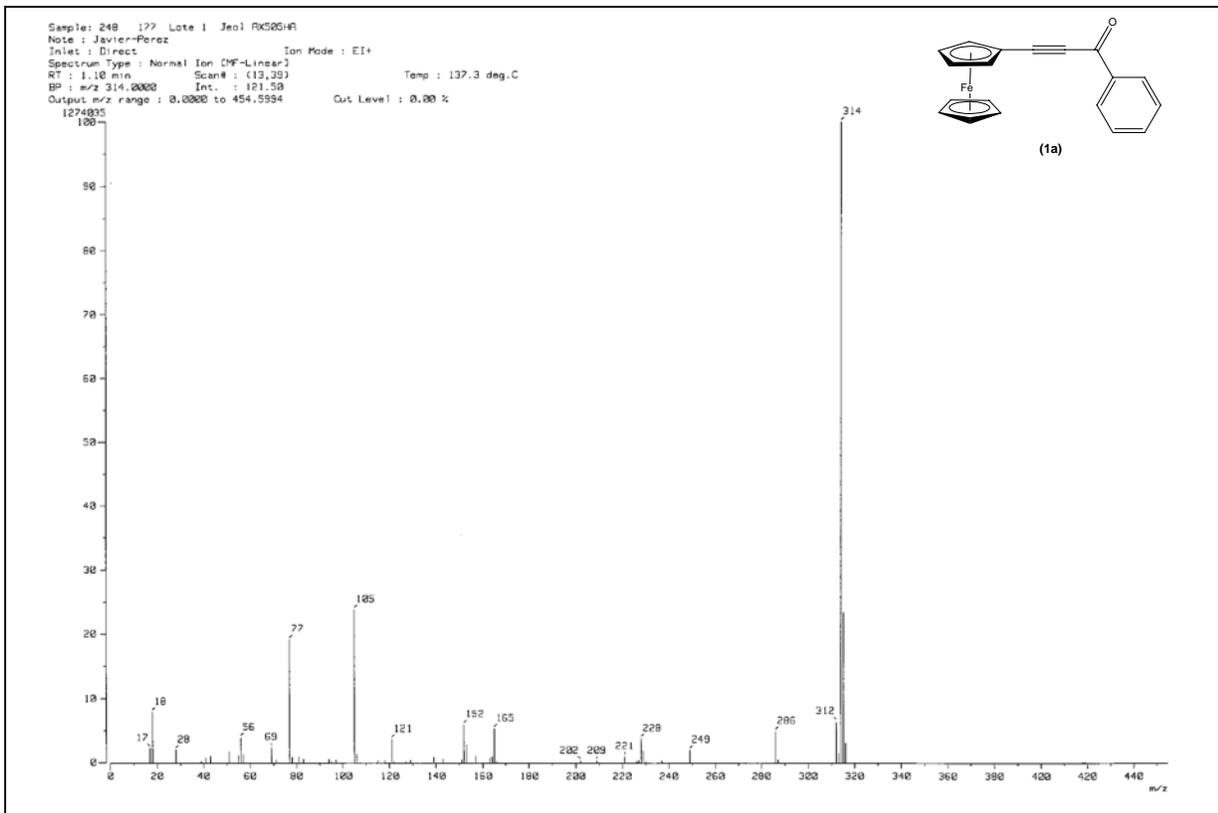
Anexo I. EM e IR del Ácido 4-butil-5-oxo-2-etil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico (I)



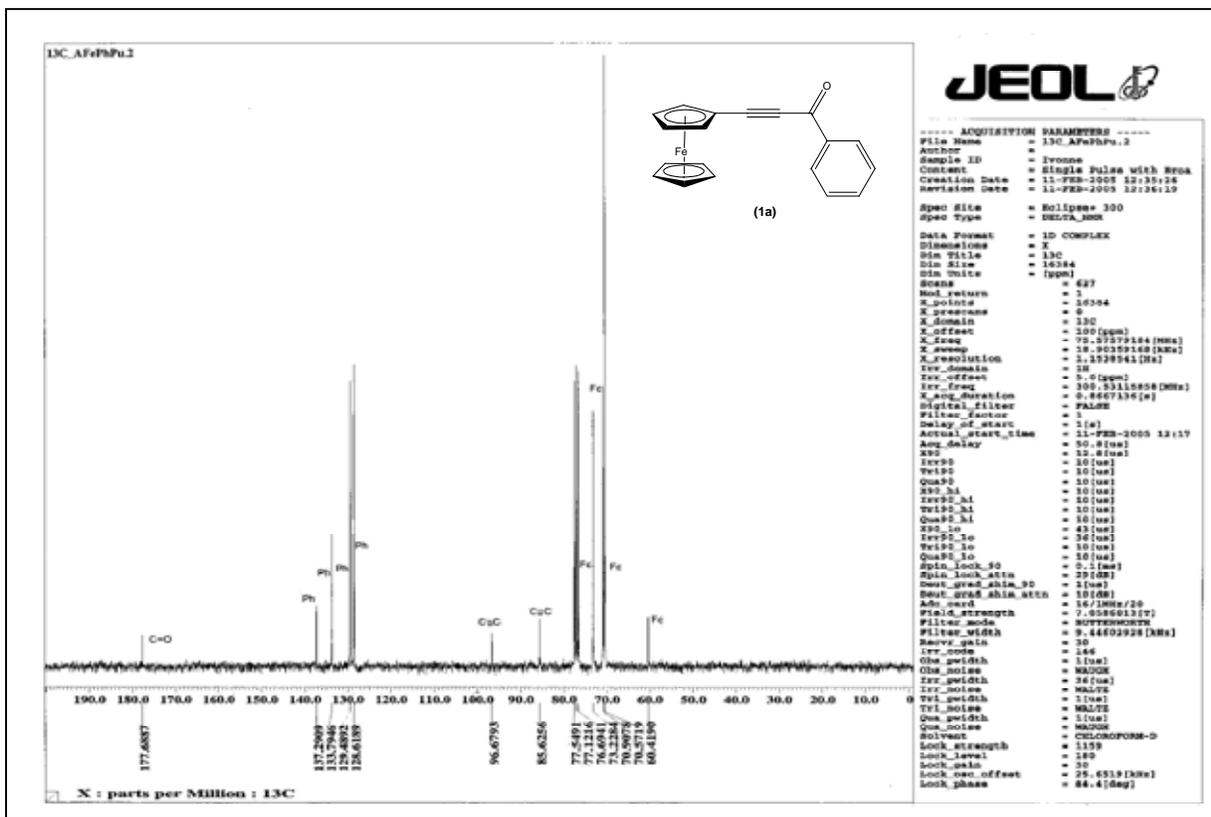
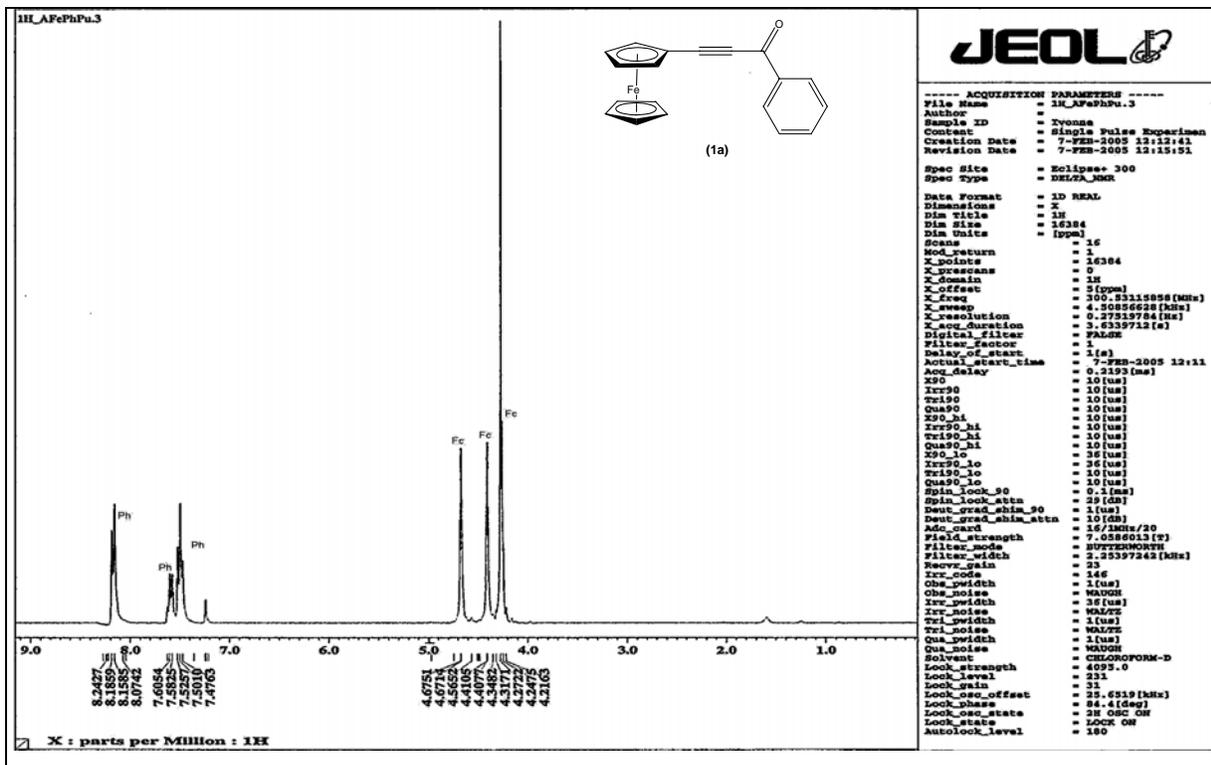
Anexo II. RMN (¹H y ¹³C) del Ácido 4-butil-5-oxo-2-etil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico (I)



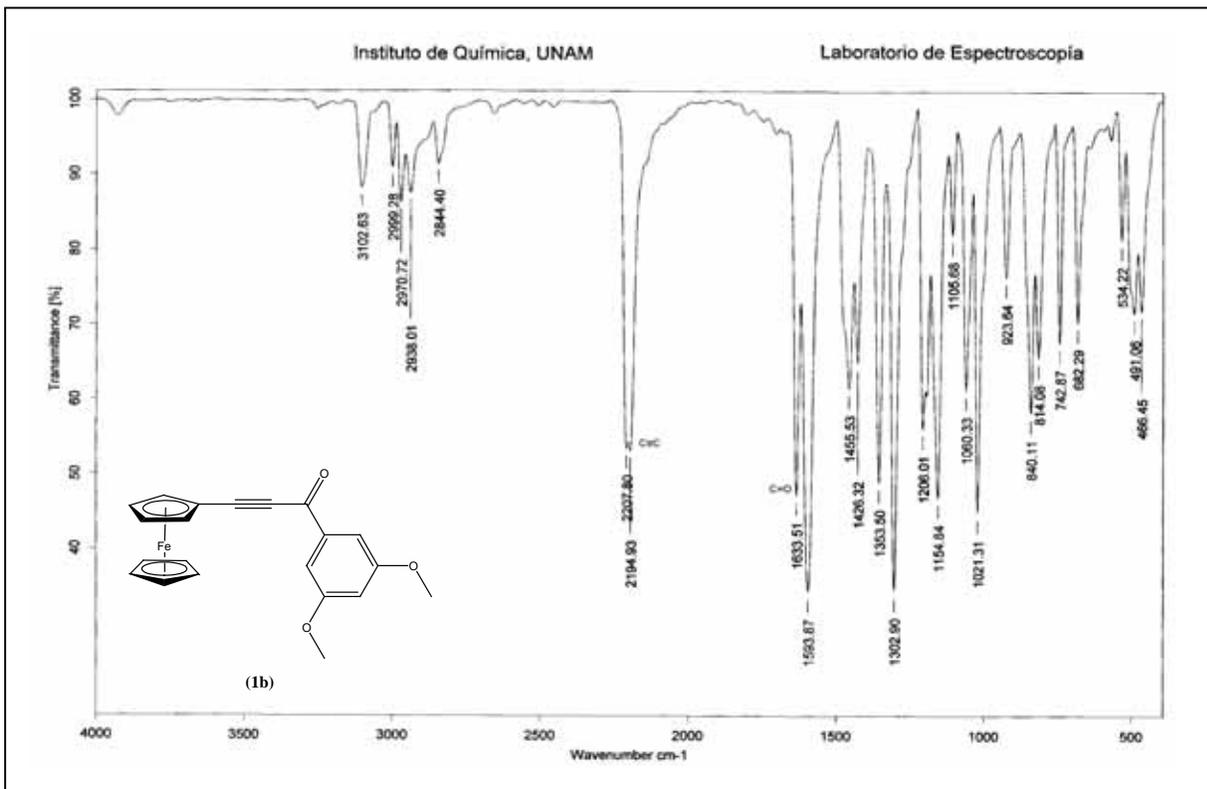
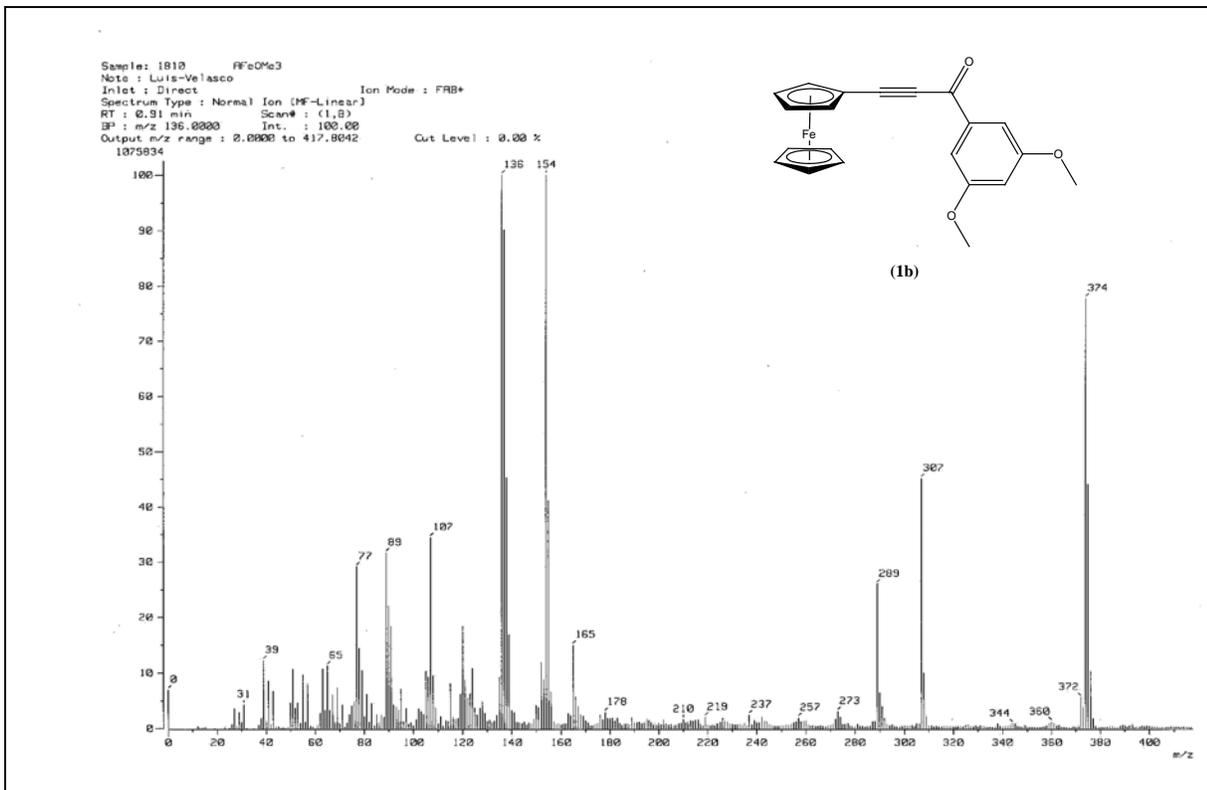
Anexo IV. RMN (^1H y ^{13}C) del Ácido 4-butil-5-oxo-2-propil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-2-carboxílico (II)



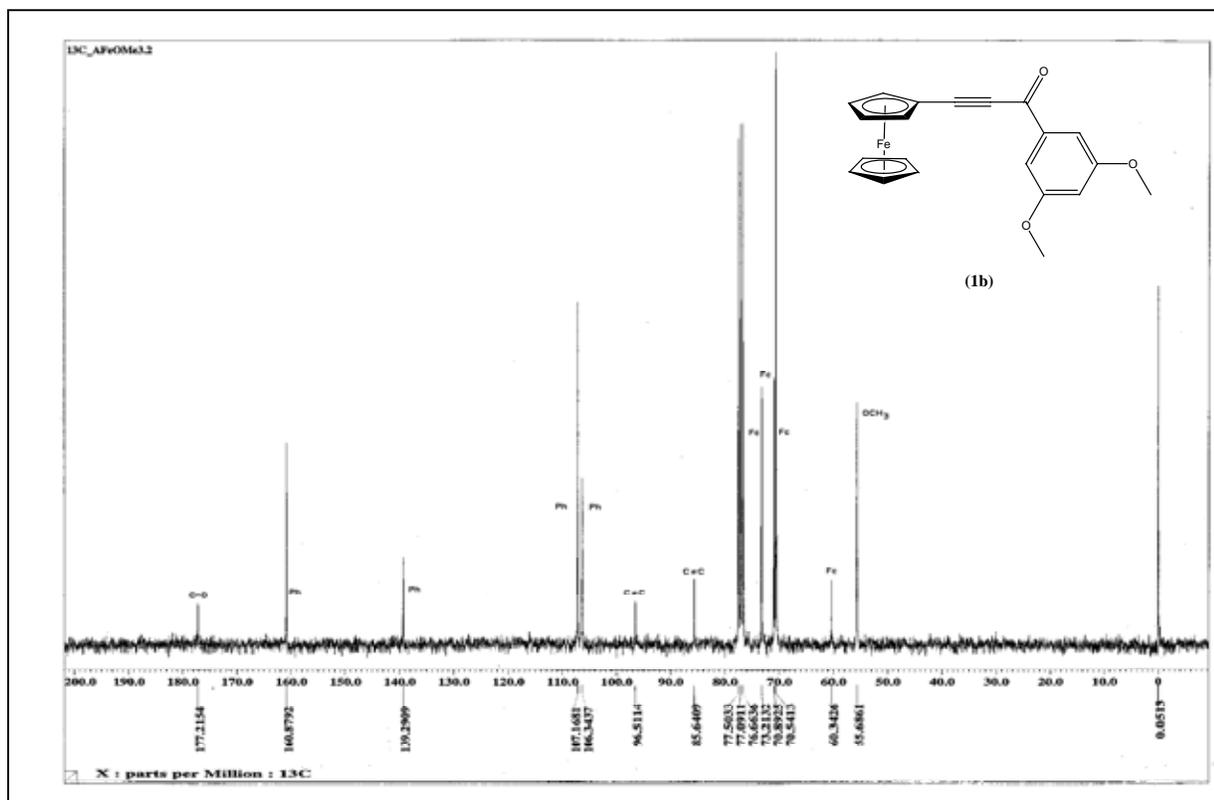
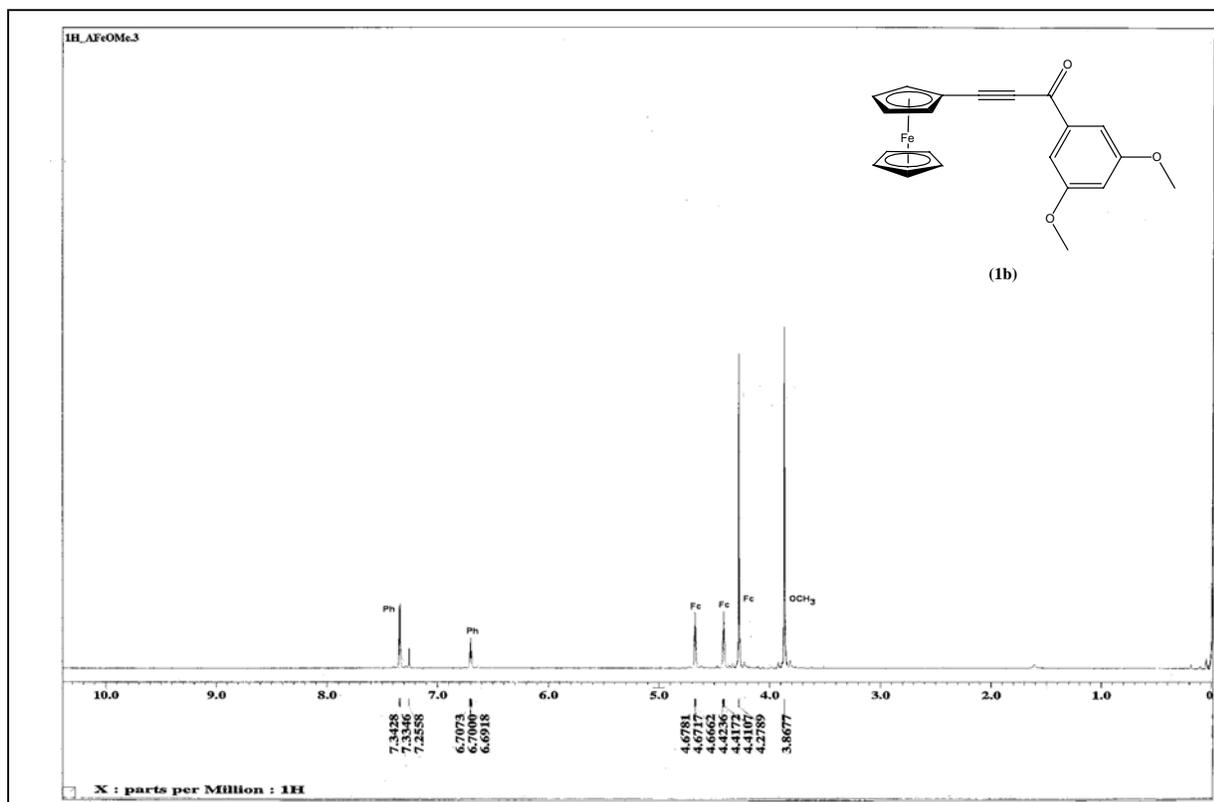
Anexo V. Espectro de masas (EI⁺) y de IR de 3-ferrocenil-1-fenil-2-propinona (1a)



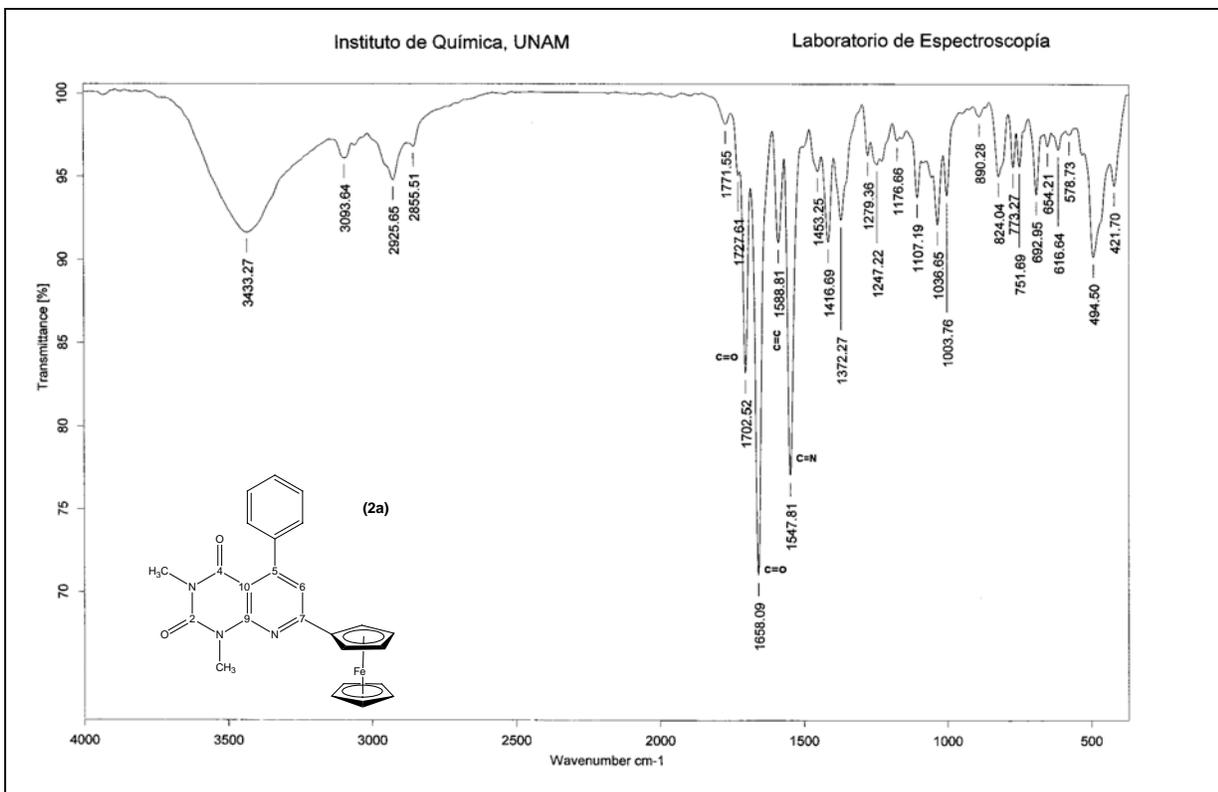
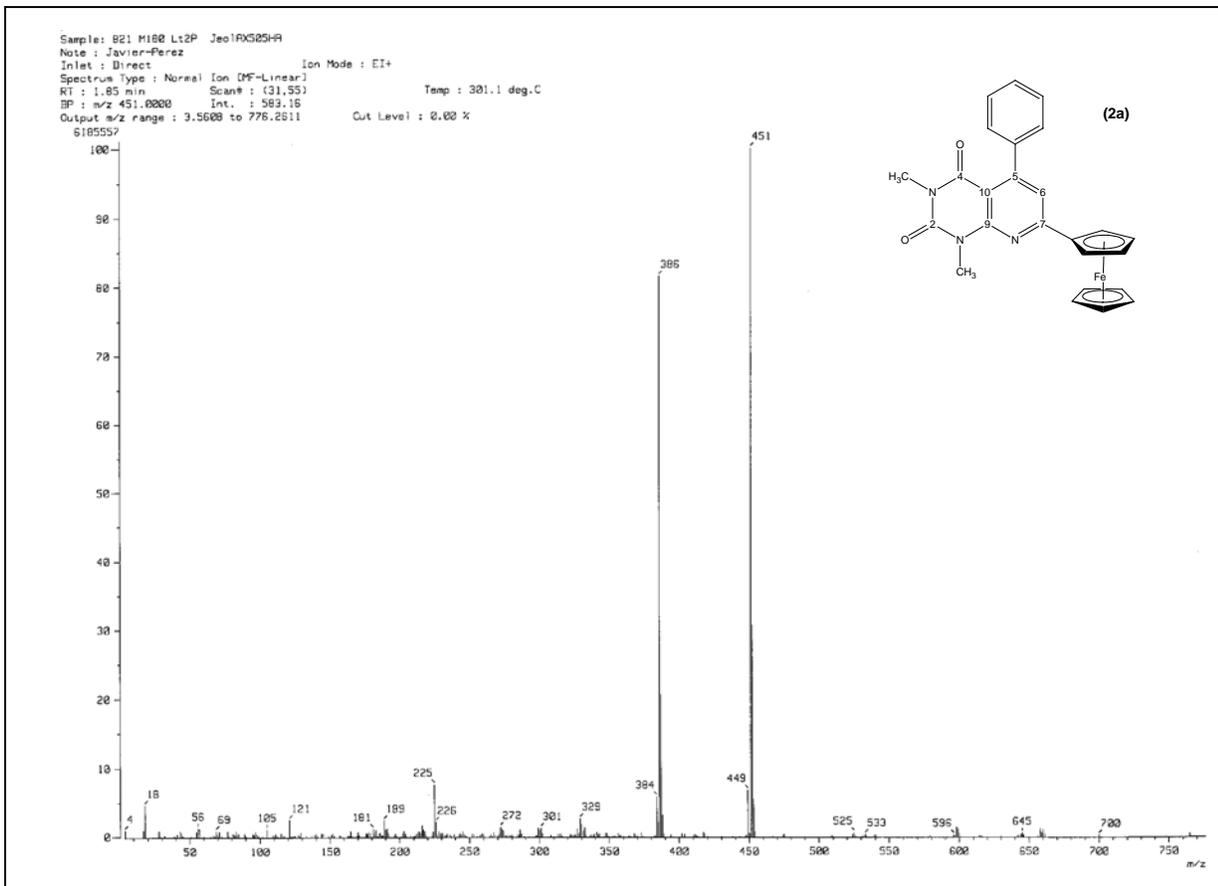
Anexo VI. RMN (^1H y ^{13}C) de 3-ferrocenil-1-fenil-2-propinona (1a)



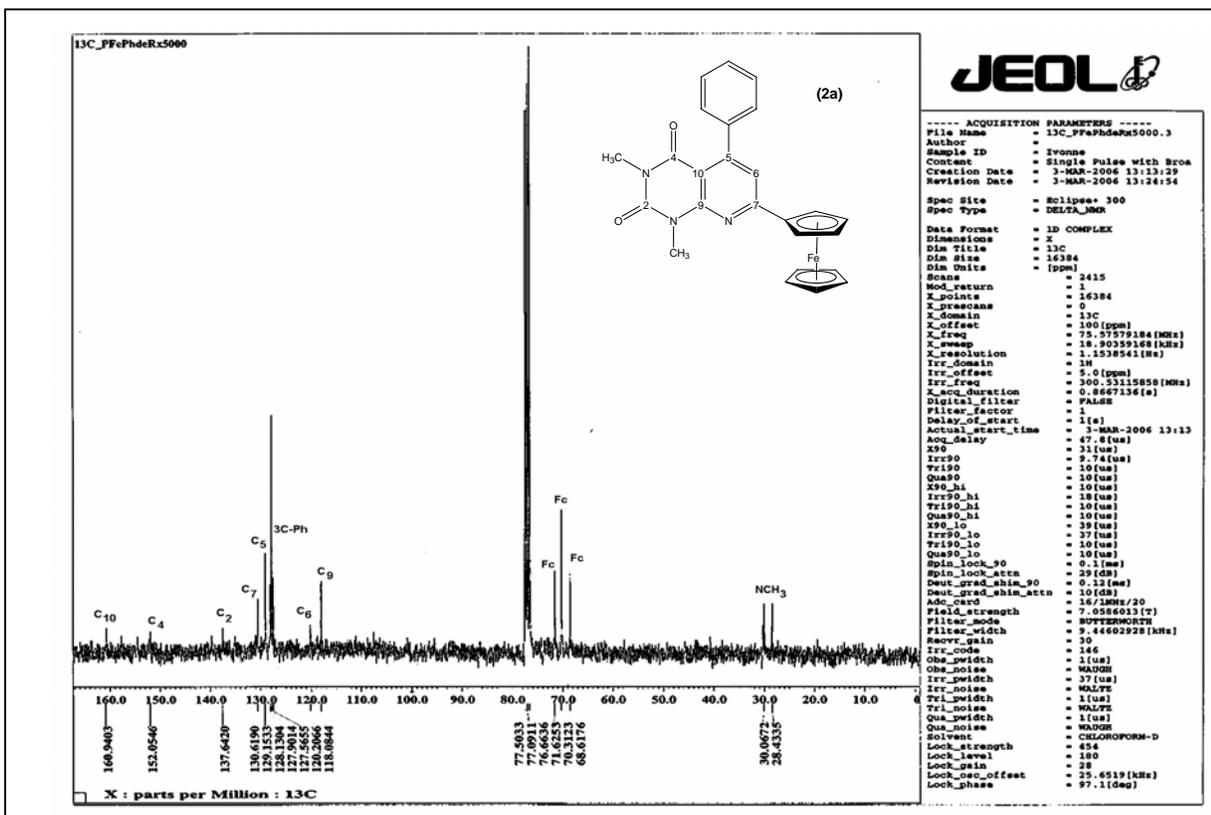
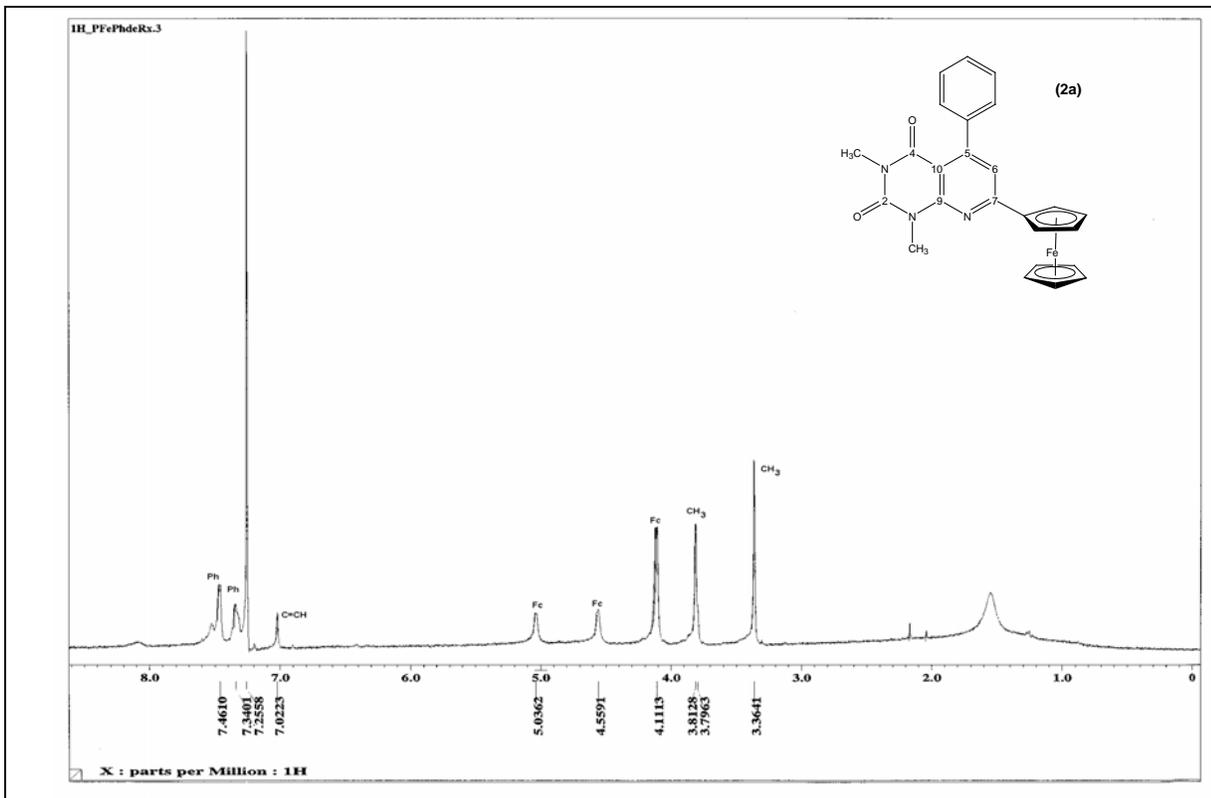
Anexo VII. Espectro de masas (EI^+) y de IR de 3-ferrocenil-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-propinona (1b)



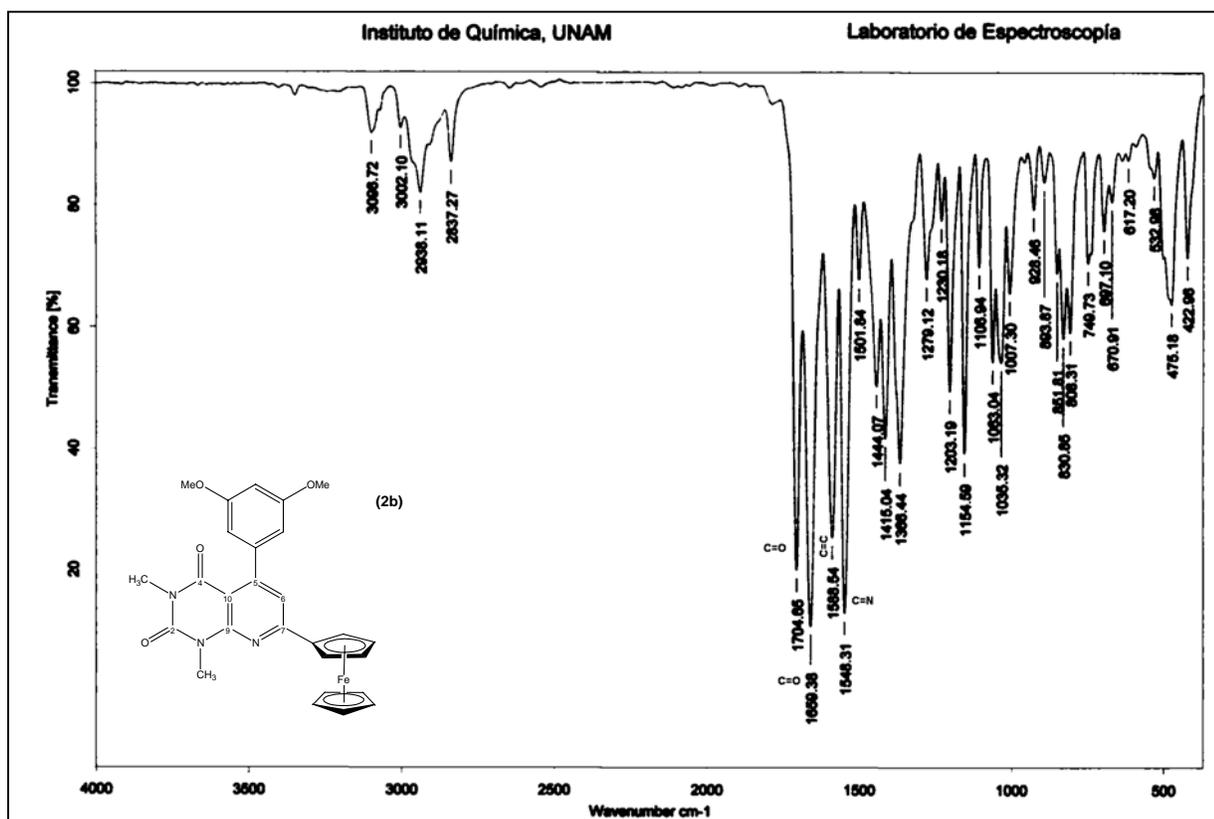
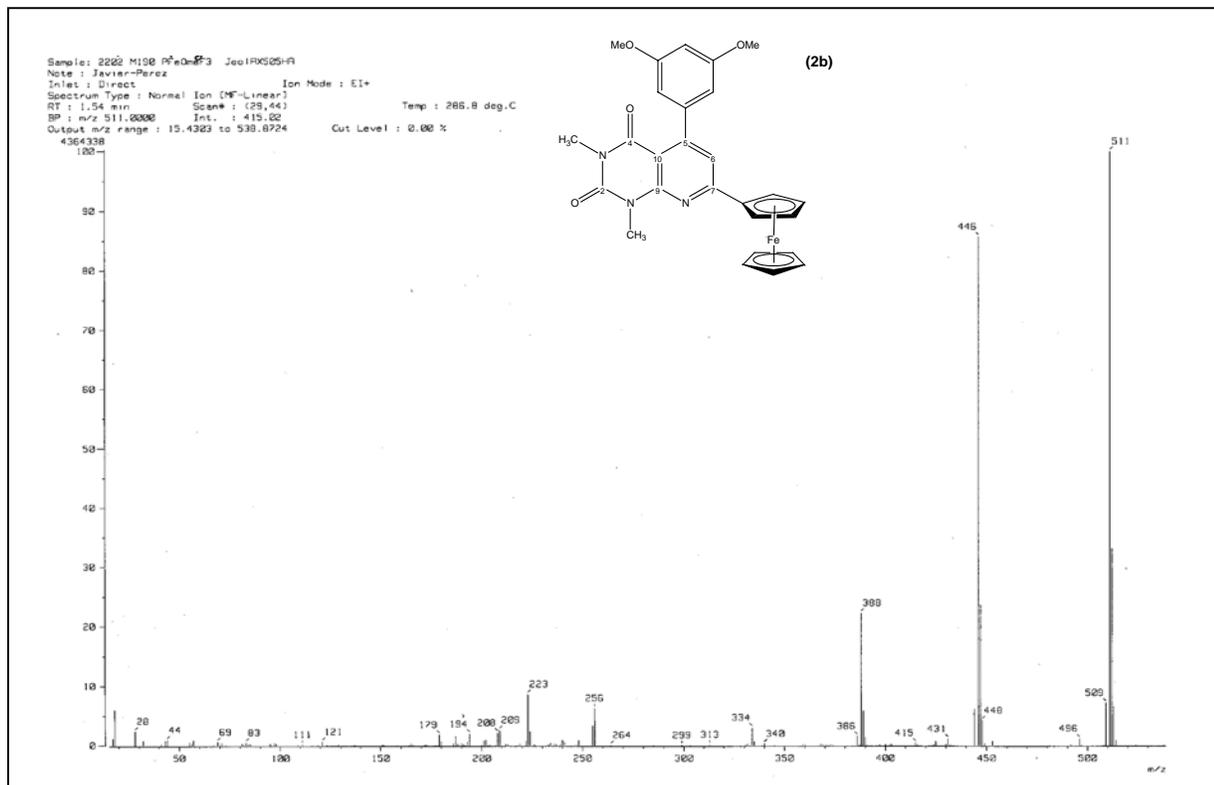
Anexo VIII. RMN (¹H y ¹³C) de 3-ferrocenil-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-propinona (1b)



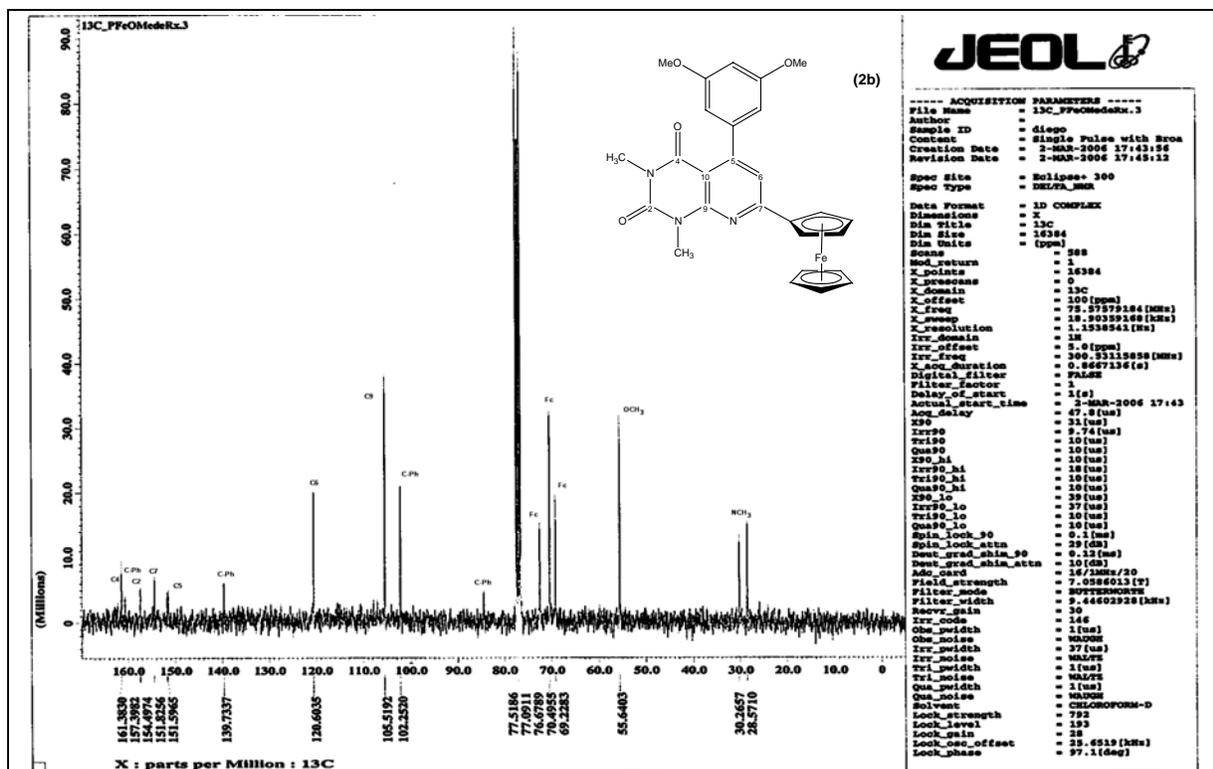
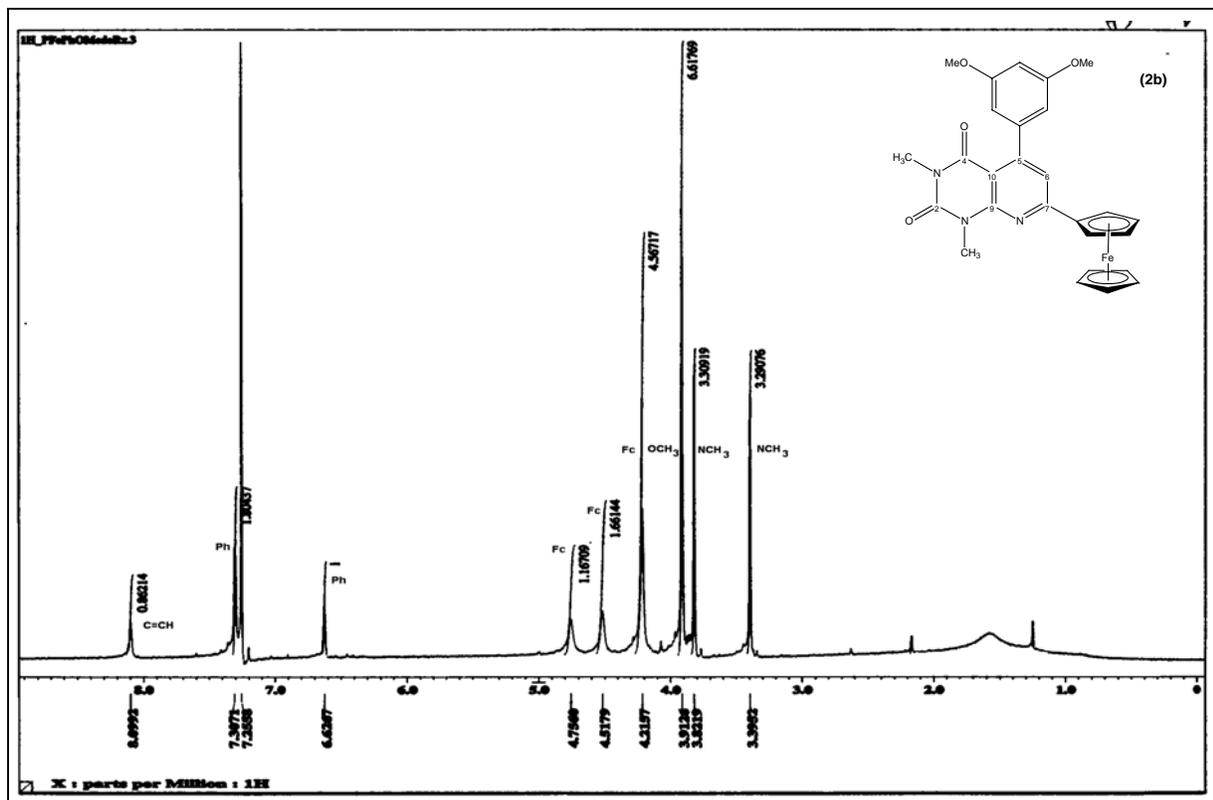
Anexo IX. EM (EI⁺) e IR de 7-ferrocenil-1,3-dimetil-5-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (2a)



Anexo X. RMN (^1H y ^{13}C) de 7-ferrocenil-1,3-dimetil-5-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (2a)



Anexo XI. EM (E1⁺) e IR de 7-ferrocenil-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (2b)



Anexo XII. RMN (^1H y ^{13}C) de 7-ferrocenil-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (2b)

Anexo XIII. Parámetros cristalográficos de la estructura molecular de los compuestos I, 1a, 2a y 2b

Tabla A. Parámetros cristalográficos de los compuestos sintetizados.

Compuesto	(I)	(1a)	(2a)	(2b)
Difractor	Bruker Smart Apex CCD	Bruker Smart Apex CCD	Bruker Smart Apex CCD	Bruker Smart Apex CCD
Temperatura	291 K	293 K	294 K	294 K
Fórmula empírica	C ₁₁ H ₁₇ NO ₃	C ₁₉ H ₁₄ FeO	C ₂₅ H ₂₁ FeN ₃ O ₂	C ₂₇ H ₂₅ FeN ₃ O ₄
Peso molecular	211.26	314.15	451.30	511.35
Sistema cristalino	Triclínico	Ortorrómbico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P-1	P b c a	P-1	P 2₁/c
Tamaño del cristal (mm)	0.35 x 0.13 x 0.03	0.298 x 0.182 x 0.022	0.316 x 0.124 x 0.026	0.286 x 0.282 x 0.056
A Å	11.404(3)	10.449(1)	9.8676(8)	12.833(1)
b Å	11.837(3)	13.322(1)	10.2006(9)	11.797(1)
c Å	10.014(2)	20.852(2)	11.481(1)	15.580(1)
α°	87.274(5)	90	98.003(2)	90
β°	85.921(6)	90	112.788(2)	104.89(1)
γ°	65.794(5)	90	101.350(2)	90
Volumen Å³	1229.5(5)	2902.6(4)	1014.48	2279.5(3)
Z	4	8	2	4
Densidad calculada (mg/m³)	1.141g/cm³	1.438	1.477	1.490
μ mm ⁻¹	0.083	1.033	0.772	0.703
Reflecciones colectadas	10045	19865	8622	18810
Reflecciones independientes	4320	3328	3720	4179
Método de refinamiento	Métodos cuadrados matriz completa	Métodos cuadrados matriz completa	Métodos cuadrados matriz completa	Métodos cuadrados matriz completa
R				
GOF	0.815	0.941	1.040	1.037
Δ/σ Å ³	0.192/-0.138	1.357/-0.455	0.435/-0.267	0.375/-0.175

Anexo XIV. (Disponible en línea)

First Example of Cyanohydroxycarbonylation Using the $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^{4-}/\text{H}_2\text{O}/\text{CN}^-/\text{CO}$ System: Synthesis of Carboxylactams in Water.

Noé Rosas, Pankaj Sharma, Ivonne Arellano, Margarita Ramírez, Diego Pérez, Simón Hernández, and Armando Cabrera.

Organometallics **2005**, *24*, 4893-4895

Anexo XV. (Disponible en línea)

First catalytic synthesis of 7-ferrocenyl-2,4-dioxypyrido[2,3-d]pyrimidines derivatives in water.

Ivonne Arellano, Pankaj Sharma, José Luis Arias, Alfredo Toscano, Armando Cabrera, and Noé Rosas.

Journal of Molecular Catalysis A: Chemical **2006**. In Press